

Estudio de constantes de acoplamiento en sistemas acíclicos quirales con átomos de nitrógeno

Autora: María Blanco Méndez

Tesis doctoral UDC / 2015

Directores:

Dr. D. Jaime Rodríguez González

Dr. D. Carlos Jiménez González



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA

Programa regulado por el RD 1393/2007: Química Ambiental y Fundamental



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Departamento de Química Fundamental

ACTA DE TESIS

El tribunal, nombrado por el Excmo. Sr. Rector de la Universidade da Coruña para calificar la tesis doctoral titulada *“Estudio de constantes de acoplamiento en sistemas acíclicos quirales con átomos de nitrógeno”*, dirigida por los doctores D. Jaime Rodríguez González y D. Carlos Jiménez González, presentada por Dña. María Blanco Méndez y constituido en el día de la fecha por los miembros que suscriben el Acta, una vez efectuada la defensa por el doctorando y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por la calificación de:

En A Coruña, a de de 2015

EL PRESIDENTE

Dr. Emilio Quiñoá Cabana

Catedrático de Universidad

Universidad de Santiago

EL SECRETARIO

Dr. Carlos Peinador Veira

Titular de Universidad

Universidade da Coruña

Firmado

Firmado

VOCAL 1º

Dra. Marta Bruix Bayés

Profesora de investigación

CSIC

VOCAL 2º

Dr. Antonio M. Hernández Daranas

Investigador contratado

Universidad de La Laguna

VOCAL 3º

Dr. Rogelio Fernández Rodríguez

Jefe de equipo

Pharmamar S.A.U.

Firmado

Firmado

Firmado

Doña María Blanco Méndez,

Presenta la memoria adjunta, titulada *“Estudio de constantes de acoplamiento en sistemas acíclicos quirales con átomos de nitrógeno”* para optar al grado de doctora en Química. Dicho trabajo ha sido realizado bajo la dirección de los profesores D. Jaime Rodríguez González y D. Carlos Jiménez González en los laboratorios del departamento de Química Fundamental, en la Facultad de Ciencias de Universidade da Coruña.

A Coruña, a 25 de mayo de 2015.

Fdo. María Blanco Méndez

DON **JESÚS JOSÉ FERNÁNDEZ SÁNCHEZ**, DIRECTOR DEL
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL DE UNIVERSIDADE DA
CORUÑA

Certifica:

Que la memoria adjunta, titulada “*Estudio de constantes de acoplamiento en sistemas acíclicos quirales con átomos de nitrógeno*” presentada por **María Blanco Méndez** para optar al grado de doctora en Química, ha sido realizada en los laboratorios del Departamento de Química Fundamental, Área de Química Orgánica, Universidade da Coruña.

Y para que así conste, expide el presente certificado en A Coruña, a 25 de mayo de 2015.

Fdo. Jesús José Fernández Sánchez

D. **Jaime Rodríguez González**, Profesor Titular de Universidad, y D. **Carlos Jiménez González**, Catedrático de Universidad, pertenecientes al Departamento de Química Fundamental (Área de Química Orgánica) de la Facultad de Ciencias de Universidade da Coruña,

Certifican:

Que la memoria adjunta, titulada “*Estudio de constantes de acoplamiento en sistemas acíclicos quirales con átomos de nitrógeno*” ha sido realizada bajo su dirección por la licenciada en Química Dña. **María Blanco Méndez**, en el Área de Química Orgánica dependiente del Departamento de Química Fundamental.

Considerando que constituye trabajo de Tesis, autorizan su presentación en la Universidade da Coruña para optar al grado de Doctor en Química.

Y para que así conste, expiden el presente certificado en A Coruña, a 25 de mayo de 2015.

Fdo. Jaime Rodríguez González

Fdo. Carlos Jiménez González

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a los directores de Tesis, el Dr. D. Jaime Rodríguez González y Dr. D. Carlos Jiménez González, por haberme permitido formar parte de su grupo de investigación, así como toda la ayuda recibida.

A la Consellería de Educación e Ordenación Universitaria, por la concesión de la beca para la realización de Máster en Química Ambiental y Fundamental.

Al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte por la concesión de la beca del Programa de Formación de Profesorado Universitario (FPU).

A todos los profesores del departamento, en especial a los Dres. Carlos Peinador, Luis Sarandeses, José Pérez Sestelo, Vicente Ojea, María Pita, Jesús José Fernández y M^a Teresa Rodríguez, por su ayuda cuando la he necesitado.

A los compañeros del área de Inorgánica, por su amistad y el intercambio de facilidades.

A los Servicios de Apoyo á Investigación (SAI) de Universidade da Coruña, por la realización de los diferentes análisis de RMN, masas y rayos X.

Al Dr. D. Antonio Hernández Daranas de la Universidad de La Laguna, por la realización de las medidas de RMN del compuesto **8** en un espectrómetro de 600 MHz.

Al Dr. D. Anthony S. Serianni de la Universidad de Notre Dame, por el envío de la versión extendida del conjunto base [5s2p1d,3s1p].

Al Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA) por la realización de los cálculos teóricos.

A mis compañeros de laboratorio, desde que empecé hasta hoy.

A mi familia, a mi chico y a mis amigos, por su apoyo incondicional.

RESUMEN

Esta tesis doctoral describe el estudio de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares y su aplicación para la determinación de la configuración relativa en sistemas nitrogenados.

En el primer capítulo se presentan algunas de las estrategias descritas para llevar a cabo la determinación de la configuración relativa de un compuesto orgánico, donde destacan los diferentes métodos basados en la resonancia magnética nuclear y la química computacional.

En el segundo capítulo se establecen los intervalos de constantes de acoplamiento homo/heteronucleares en sistemas nitrogenados a través de curvas tipo Karplus mediante cálculos teóricos de modelos sencillos 1,2 disustituidos con átomos de oxígeno y nitrógeno. Se realiza la comparación de los intervalos calculados con los valores experimentales obtenidos de modelos rígidos 1,2 disustituidos en anillos tipo piranósido.

En el tercer capítulo se aplican los intervalos obtenidos de las curvas descritas en el capítulo 2 y el método de Murata (“*JBCA*”) a sistemas acíclicos 1,2 y 1,3 disustituidos. Se describe una nueva metodología basada en la realización de experimentos de RMN a temperatura variable (“*VT-JBCA*”) para resolver aquellos sistemas en los que el método de Murata no permite determinar la estereoquímica relativa.

En el cuarto capítulo se presenta la aplicación del método de Murata extendido a sistemas acíclicos nitrogenados 1,2 disustituidos. En aquellos casos en los que se dispone del intervalo de constantes de acoplamiento, se realiza una comparación de los resultados obtenidos por el método de Murata tradicional y el método de Murata extendido. En los demás casos, en los que no se conoce el intervalo de las constantes de acoplamiento, se aplica el método extendido directamente y se comprueba su fiabilidad.

En el quinto capítulo se aplican las técnicas de RMN descritas anteriormente en la elucidación estructural de dos nuevos compuestos de origen natural: thelepamida (**74**), procedente del anélido *Thelepus crispus* y theonellapirimidina (**79**), extraída de la esponja *Theonella swinhoei*. El estudio realizado permite deducir la estereoquímica relativa de ambos compuestos.

RESUMO

Esta tese de doutoramento describe o estudo das constantes de acoplamento homo/heteronucleares e a súa aplicación para a determinación da configuración relativa en sistemas nitroxenados.

No primeiro capítulo preséntanse algunhas das estratexias descritas para levar a cabo a determinación da configuración relativa dun composto orgánico, onde destacan os diferentes métodos baseados na resonancia magnética nuclear e a química computacional.

No segundo capítulo establécense os intervalos de constantes de acoplamento homo/heteronucleares a través de curvas tipo Karplus en sistemas nitroxenados mediante cálculos teóricos de modelos sinxelos 1,2 disustituídos con átomos de osíxeno e nitróxeno. Realízase a comparación dos intervalos calculados cos valores experimentais obtidos de modelos ríxidos 1,2 disustituídos con aneis tipo piranósido.

No terceiro capítulo propónse a aplicación das curvas descritas no capítulo 2 e da metodoloxía de Murata (“JBCA”) a sistemas acíclicos 1,2 y 1,3 disustituídos. Descríbese unha nova metodoloxía baseada na realización de experimentos de RMN a temperatura variable (“VT-JBCA”) para resolver aqueles sistemas nos que o método de Murata non permite determinar a estereoquímica relativa.

No cuarto capítulo preséntase a aplicación do método de Murata extendido a sistemas acíclicos nitroxenados 1,2 disustituídos. En aqueles casos nos que se dispón do intervalo de constantes de acoplamento, realízase una comparación dos resultados obtidos polo método de Murata tradicional ou o método de Murata estendido. Nos demais casos, nos que non se coñece o intervalo de constantes de acoplamento, aplícase directamente o método estendido y compróbase a súa fiabilidade.

No quinto capítulo aplícanse as técnicas de RMN descritas anteriormente na elucidación estrutural de dous novos compostos de orixe natural: thelepamida (**74**), procedente do anélido *Thelepus crispus* e theonellapirimidina (**79**), extraída da esponxa *Theonella swinhoei*. O estudio realizado permite deducir a estereoquímica relativa de ámbolos dous compostos.

SUMMARY

This thesis dissertation describes the study of homo/heteronuclear coupling constants and its application to configurational analysis in nitrogen-substituted systems.

In the first chapter, some of the strategies to structural determination in organic compounds are presented, including NMR-based methods and computational chemistry.

In the second chapter, we establish the values of homo/heteronuclear coupling constants following a Karplus-type equation in nitrogen-substituted systems based on computed calculations from 1,2 substituted models. We compare these computational values with experimental values from 1,2 substituted rigid compounds.

In the third chapter, we apply Karplus-type curves from the previous chapter and Murata methodology to 1,2 and 1,3 substituted acyclic systems. We describe a new methodology that involves the measurement of coupling constants at lower or higher temperatures to those systems where the stereochemistry cannot be deduced by the original Murata methodology.

In the fourth chapter, we present the use of quantum mechanical calculations of coupling constant values in the determination of relative configuration, an extension of the *J*-based configuration analysis. In those cases where the values of homo/heteronuclear coupling constants are known, we compare the results obtained from Murata methodology with those obtained from quantum mechanical calculations. In those cases where the values of homo/heteronuclear coupling constants are unknown, we apply directly the extension of the *J*-based configuration analysis and check its reliability.

In the fifth chapter, we apply the NMR techniques described previously to structural elucidation of two new natural products: thelepamide (**74**), from annelid *Thelepus crispus* and theonellapyrimidine (**79**), from the sponge *Theonella swinhoei*. This study allows us to determine the relative configuration of both compounds.

INDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	VII
1. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN RELATIVA Y ABSOLUTA DE UN COMPUERTO ORGÁNICO.....	- 3 -
1.1. Aproximación sintética	- 3 -
1.2. Difracción de rayos X	- 4 -
1.3. Espectroscopia de RMN.....	- 4 -
1.3.1. Uso de las constantes de acoplamiento en el análisis configuracional.....	- 9 -
1.3.1.1. La constante de acoplamiento	- 9 -
1.3.1.1.a) El acoplamiento vecinal homonuclear $^3J(H,H)$	- 10 -
1.3.1.1.b) El acoplamiento vecinal heteronuclear $^3J(C,H)$	- 12 -
1.3.1.1.c) El acoplamiento geminal heteronuclear $^2J(C,H)$	- 15 -
1.3.1.2. Medida experimental de las constantes de acoplamiento	- 15 -
1.3.1.2.a) Constantes de acoplamiento homonucleares	- 15 -
1.3.1.2.b) Constantes de acoplamiento heteronucleares	- 15 -
1.3.1.3. Análisis configuracional basado en las constantes de acoplamiento: <i>J</i> -based configurational analysis "JBCA" o método de Murata	- 21 -
1.4. Métodos computacionales	- 27 -
1.5. El método de Murata extendido.	- 32 -
2. INTERVALO DE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO HOMONUCLEARES Y HETERONUCLEARES EN SISTEMAS NITROGENADOS.....	- 35 -
2.1. Antecedentes.....	- 35 -
2.2. Objetivos.....	- 38 -
2.3. Cálculo teórico de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares mediante modelos computacionales para sistemas 1,2-disustituidos	- 39 -
2.3.1. Validación de los cálculos teóricos para el establecimiento del intervalo de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares.	- 44 -
2.3.1.1. Modelo Cl-Cl	- 44 -
2.3.1.2. Modelo O-O	- 47 -
2.3.1.2.a) Modelo O-O anti en fase gas	- 47 -
2.3.1.2.b) Modelo O-O anti en CHCl ₃	- 49 -
2.3.1.2.c) Comparación modelo O-O anti en fase gas vs modelo O-O en CHCl ₃	- 52 -
2.3.2. Modelo O-N.....	- 54 -
2.3.2.1. Modelo O-N simple	- 54 -
2.3.2.2. Modelo O-N simple según el conjunto base empleado por Serianni y col. (modelo O-N simple Serianni)	- 59 -
2.3.2.3. Modelo O-N con acetatos (modelo O-N Ac).....	- 64 -
2.3.2.4. Modelo O-N Ac según el conjunto base empleado por Serianni y col. (modelo O-N Ac Serianni).....	- 68 -
2.3.2.5. Comparación de los modelos O-N.....	- 73 -
2.3.3. Modelo N-N.....	- 74 -
2.3.4. Curvas tipo Karplus para O-C, O-O, O-N, y N-N.	- 79 -
2.4. Medidas experimentales de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares en modelos rígidos 1,2-disustituidos	- 82 -
2.4.1. Diseño de los modelos	- 82 -
2.4.2. Síntesis	- 84 -
2.4.2.1. Compuestos correspondientes a los modelos rígidos CH(N)-CH(O).....	- 84 -
2.4.2.2. Compuestos correspondientes al modelo CH(N)-CH(N)	- 86 -
2.4.2.2.a) Síntesis a partir de β-D-pentaacetato de glucosa (ruta A).....	- 86 -
2.4.2.2.b) Síntesis a partir de 2,3-anhidro-4,6-O-benciliden-α-D-alósido de metilo (ruta B).....	- 88 -
2.4.3. Obtención de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de los modelos sintéticos	- 89 -

2.4.3.1. Modelos CH(N)-CH(O)	90 -
2.4.3.1.a) 2-N-acetil- α -D-glucosamina (1a), 2-N-acetil- β -D-glucosamina (1b), 2-N-acetil- α -D-manosamina (2a) y 2-N-acetil- β -D-manosamina (2b).....	90 -
2.4.3.1.a.1) 2-N-acetil- α -D-glucosamina y 2-N-acetil- β -D-glucosamina (1a+1b)	90 -
2.4.3.1.a.2) 2-N-acetil- α -D-manosamina y 2-N-acetil- β -D-manosamina (3a + 3b) ...	99 -
2.4.3.1.b) Compuestos 2a, 2b, 4a, 4b, 6 y 8.....	104 -
2.4.3.1.b.1) Tetraacetato de 2-N-acetil- α -D-glucosamina (2a)	104 -
2.4.3.1.b.2) Tetraacetato de 2-N-acetil- β -D-glucosamina (2b)	110 -
2.4.3.1.b.3) Tetraacetato de 2-N-acetil- α -D-manosamina (4a)	113 -
2.4.3.1.b.4) Tetraacetato de 2-N-acetil- β -D-manosamina (4b)	116 -
2.4.3.1.b.4) 2- Acetamido- 4,6- O - benciliden-2-desoxi-a-D-glucopiranosido de metilo (6).....	118 -
2.4.3.1.b.5) 2- Acetamido- 4,6- O - benciliden-2-desoxi-a-D-alopiranosido de metilo (8)	120 -
2.4.3.2. Modelo CH(N)-CH(N)	123 -
2.4.3.2.a) 2,3-Diazido-4,6-O-benciliden-a-D-manopiranosido de metilo (14)	123 -
2.4.4. Análisis comparativo de las constantes de acoplamiento obtenidas para los modelos experimentales 1,2-disustituídos	129 -
2.4.4.1. Constantes de acoplamiento a dos enlaces en donde está implicado el carbono anomérico	129 -
2.4.4.1.a) $^2J(C1,H2)$	129 -
2.4.4.1.b) $^2J(C2,H1)$	133 -
2.4.4.2. Constantes de acoplamiento a dos enlaces donde no está implicada la posición anomérica.....	134 -
2.4.4.2.a) $^2J(C2,H3)$	134 -
2.4.4.2.b) $^2J(C3,H2)$	135 -
2.4.4.2.c) $^2J(C3,H4)$	136 -
2.4.4.2.d) $^2J(C4,H3)$	136 -
2.4.4.3. Constantes de acoplamiento a tres enlaces	136 -
2.4.4.3.a) $^3J(C1,H3)$	137 -
2.4.4.3.b) $^3J(C2,H4)$	137 -
2.4.4.3.c) $^3J(C3,H1)$	137 -
2.4.4.3.d) $^3J(C3,H5)$	137 -
2.4.4.3.e) $^3J(C4,H2)$	138 -
2.4.4.3.f) $^3J(C5,H3)$	138 -
2.5. Comparación de las constantes de acoplamiento obtenidas de los modelos experimentales con los intervalos propuestos de forma teórica.	139 -
2.5.1. Constantes de acoplamiento a dos enlaces	139 -
2.5.1.1. Con un sustituyente oxigenado y uno nitrogenado en sendos átomos de carbono implicados en el acoplamiento.....	139 -
2.5.1.2. Con dos sustituyentes oxigenados en los carbonos implicados en el acoplamiento	141 -
2.5.2. Constantes de acoplamiento a tres enlaces.....	142 -
2.5.2.1. Con un sustituyente oxigenado y uno nitrogenado en sendos átomos de carbono implicados en el acoplamiento.....	142 -
2.5.1.2. Con dos sustituyentes oxigenados en los carbonos implicados en el acoplamiento	143 -
2.6. Conclusiones de este capítulo	144 -
3. ANÁLISIS CONFIGURACIONAL BASADO EN LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO A TEMPERATURA VARIABLE EN SISTEMAS FLEXIBLES (“VT-JBCA”)	155 -
3.1. Antecedentes. Sistemas Murata y no Murata.....	155 -
3.2. Objetivos.....	157 -
3.3. Modelo flexible 1, 2, 3-trisustituído O1-O2-C3	159 -
3.3.1. Diseño de los compuestos correspondientes al modelo O1-O2-C3.....	159 -
3.3.2. Síntesis	160 -

3.3.2.1. Asignación de la configuración relativa de los compuestos 15A-D por comparación de los datos de RMN ^1H .	- 161 -
3.3.3. Resultados y discusión	- 164 -
3.3.3.1. Nomenclatura	- 164 -
3.3.3.2. Obtención de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de los modelos sintéticos y análisis configuracional.	- 165 -
3.3.3.2.a) Compuesto 16A.	- 168 -
3.3.3.2.b) Compuesto 16B	- 174 -
3.3.3.2.c) Compuesto 16C.	- 179 -
3.3.3.2.d) Compuesto 16D	- 184 -
3.3.3.2.e) Compuesto 18A	- 188 -
3.3.3.2.f) Compuesto 18B	- 192 -
3.3.3.2.g) Compuesto 18C	- 196 -
3.3.3.2.h) Compuesto 18D	- 199 -
3.3.3.3. Resultados	- 205 -
3.4. Modelos flexibles 1,2 y 1,3-disustituídos con átomos de nitrógeno	- 206 -
3.4.1. Diseño de los modelos	- 206 -
3.4.2. Síntesis	- 206 -
3.4.2.1. Síntesis de los compuestos correspondientes a los modelos N1-O2 <i>anti</i> /O2-O4 <i>sin</i> y N1-O2 <i>anti</i> /O2-O3 <i>anti</i> .	- 206 -
3.4.2.2. Síntesis del compuesto correspondiente al modelo O1-N3 <i>anti</i> .	- 208 -
3.4.2.3. Síntesis de los compuestos correspondientes al modelo N1-C3	- 209 -
3.4.3. Resultados y discusión	- 210 -
3.4.3.1. Nomenclatura	- 210 -
3.4.3.2. Obtención de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares y análisis configuracional	- 210 -
3.4.3.2.a) Compuesto 25	- 214 -
3.4.3.2.b) Compuesto 33	- 220 -
3.4.3.2.c) Compuesto 40	- 225 -
3.4.3.2.d) Compuestos 41-43.	- 229 -
- Compuesto 41.	- 231 -
- Compuesto 42.	- 233 -
- Compuesto 43.	- 235 -
3.4.3.3. Resultados	- 237 -
3.5. Conclusiones de este capítulo	- 238 -
4. APLICACIÓN DEL MÉTODO DE MURATA EXTENDIDO A SISTEMAS FLEXIBLES 1,2 DIMETÍNICOS NITROGENADOS.	- 241 -
4.1. Antecedentes.	- 241 -
4.2. Objetivos.	- 242 -
4.3. Modelos N-Y (Y= O, N, Cl, Br, I, C)	- 243 -
4.3.1 Diseño de los modelos sintéticos	- 243 -
4.3.2. Síntesis	- 244 -
4.3.2.1. Síntesis de los compuestos correspondientes a los modelos N-halógeno, N-O y N-N	- 245 -
4.3.2.2. Síntesis de los compuestos correspondientes a los modelos N-C.	- 247 -
4.3.2.2.a) Compuestos correspondientes a los modelos N-C (sp^3)	- 247 -
4.3.2.2.b) Compuestos correspondientes a los modelos N-C (sp^2) fenilo	- 249 -
4.3.2.2.c) Compuesto correspondiente al modelo N-C (sp^2)	- 250 -
4.3.3. Obtención de las constantes de acoplamiento experimentales	- 251 -
4.3.4. Cálculo teórico de las constantes de acoplamiento	- 252 -
4.4. Comparación de las constantes de acoplamiento teóricas y experimentales	- 253 -
4.4.1. Nomenclatura	- 253 -
4.4.2. Modelos en los que se conoce el intervalo de valores para las constantes de acoplamiento	- 254 -

4.4.2.1. Modelos N-O	- 255 -
4.4.2.1.a) Compuesto 56	- 255 -
4.4.2.1.b) Compuesto 45	- 257 -
4.4.3. Modelos en los que no se conoce el intervalo de valores para las constantes de acoplamiento	- 259 -
4.4.3.1. Modelos N-N	- 259 -
4.4.3.1.a) Compuesto 52	- 259 -
4.4.3.1.b) Compuesto 53	- 260 -
4.4.3.2. Modelos N-halógeno	- 261 -
4.4.3.2.a) Modelo N-Cl	- 261 -
4.4.3.2.a.1. Compuesto 46	- 261 -
4.4.3.2.a.2. Compuesto 57	- 262 -
4.4.3.2.b) Modelos N-Br	- 263 -
4.4.3.2.b.1. Compuesto 47	- 263 -
4.4.3.2.b.2. Compuesto 55	- 264 -
4.4.3.2.c) Modelos N-I	- 265 -
4.4.3.2.b.1. Compuesto 49	- 265 -
4.4.3.2.b.2. Compuesto 50	- 266 -
4.4.3.3. Modelos N-C (sp^3)	- 267 -
4.4.3.3.a) Compuesto 58	- 267 -
4.4.3.3.b) Compuesto 60	- 268 -
4.4.3.4. Modelo N-C (sp^2)	- 269 -
4.4.5.2.a) Compuesto 66	- 269 -
4.4.5.2.b) Compuesto 65	- 270 -
4.4.5.2.c) Compuesto 73	- 271 -
4.4.4. Resumen de los resultados obtenidos en la comparación de las constantes de acoplamiento teóricas y experimentales	- 272 -
4.4.5. Cálculo con el funcional de Serianni y col para los modelos N-N y N-C	- 273 -
4.4.5.1. Modelo N-N	- 273 -
4.4.5.1.a) Compuesto 52	- 273 -
4.4.5.1.b) Compuesto 53	- 274 -
4.4.5.2. Modelos N-C (sp^3)	- 275 -
4.4.5.2.a) Compuesto 58	- 275 -
4.4.5.2.b) Compuesto 60	- 276 -
4.4.5.3. Modelo N-C (sp^2)	- 277 -
4.4.5.3.a) N-C (sp^2) fenilo	- 277 -
4.4.5.3.a.1. Compuesto 66, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O sin fijar	- 277 -
4.4.5.3.a.2. Compuesto 65, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O sin fijar	- 278 -
4.4.5.3.a.3. Compuesto 66, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O fijado	- 279 -
4.4.5.3.a.4. Compuesto 65, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O fijado	- 280 -
4.4.5.3.b) N-C (sp^2) alilo	- 281 -
4.4.5.3.b.1. Compuesto 73, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O sin fijar	- 281 -
4.4.5.3.b.2. Compuesto 73, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O fijado	- 282 -
4.4.6. Resumen de los resultados obtenidos en la comparación de las constantes de acoplamiento teóricas y experimentales emplando el funcional de Serianni	- 283 -
4.5. Conclusiones de este capítulo	- 284 -
5. APLICACIÓN DE LAS METODOLOGÍAS DESCRITAS ANTERIORMENTE A PRODUCTOS NATURALES	- 287 -
5.1. Thelepamida	- 287 -
5.1.1. Aislamiento y purificación de la thelepamida	- 287 -
5.1.2. Thelepamida: Determinación estructural	- 288 -
5.1.2.1. Obtención de la estructura plana y determinación de la estereoquímica relativa	- 288 -
5.1.2.1.a) Obtención de la estructura plana	- 288 -
5.1.2.1.b) Primera propuesta de la estereoquímica relativa	- 289 -
5.1.2.1.b.1. Estereoquímica relativa entre los carbonos 4 y 6	- 289 -

5.1.2.1.b.2. Estereoquímica relativa entre los carbonos 10 y 13	290 -
5.1.2.2. Confirmación de la estructura y configuración relativa propuesta inicialmente mediante un estudio de DFT-RMN	292 -
5.1.2.2. a) Comparación de los desplazamientos químicos experimentales de RMN de ¹³ C con los teóricos calculados por métodos computacionales DFT	293 -
5.1.3. Confirmación de la presencia del fragmento C1-C8 mediante síntesis de análogos. ..	300 -
5.2. Theonellapirimidina (PM120528)	305 -
5.2.1. Aislamiento y purificación de theonellapirimidina	305 -
5.2.2. Theonellapirimidina: Determinación estructural	305 -
5.2.2.1. Obtención de la estructura plana	305 -
5.2.2.2. Determinación de la estereoquímica relativa	315 -
5.2.2.2.a) Estereoquímica relativa entre los carbonos 3 y 5	315 -
5.2.2.2.a.1. NOE	315 -
5.2.2.2.a.2. Estudio de RMN de ¹ H	316 -
5.2.2.2.a.3. Aplicación de la metodología de Murata	317 -
5.2.2.2.b) Estereoquímica relativa entre los carbonos 5 y 6	321 -
5.2.2.2.b.1. NOE y ROE	321 -
5.2.2.2.b.2. Aplicación de la metodología de Murata	322 -
5.2.2.2.b.3. Estudio por modelización molecular.	323 -
5.3. Conclusiones de este capítulo	337 -
PARTE EXPERIMENTAL	339 -
RECOPILACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA	451 -

CONTENIDO DEL CD-ROM:

En el CD-ROM adjunto se incluye una copia de la Tesis en formato PDF y los correspondientes apéndices, que contienen:

- Apéndice 1: Ejemplo de archivo de salida de Gaussian, datos de entrada del funcional B3LYP modificado por Seriani, datos de rayos X del compuesto **14**, así como las tablas de cálculos y curvas correspondientes al capítulo 2.

- Apéndice 2: información complementaria sobre la thelepamida.

- Apéndice 3: esquemas de síntesis.

- Apéndice 4: espectros bidimensionales de los compuestos sintetizados a lo largo de la memoria.

- Apéndice 5: superposición de espectros monodimensionales según las componentes α y β para cada una de las constantes, con el correspondiente valor medido.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

1D	monodimensional
2D	bidimensional
3D	tridimensional
δ	desplazamiento químico en ppm
$\delta_{\text{C calc}}$	desplazamiento químico de ^{13}C calculado
$\delta_{\text{C exp}}$	desplazamiento químico de ^{13}C experimental
$\delta_{\text{C scaled}}$	desplazamiento químico de ^{13}C escalado
$\delta_{\text{H calc}}$	desplazamiento químico de ^1H calculado
$\delta_{\text{H exp}}$	desplazamiento químico de ^1H experimental
$\delta_{\text{H scaled}}$	desplazamiento químico de ^1H escalado
λ	longitud de onda
Ac	acetilo
APT	<i>attached proton test</i>
ax	axial
B3LYP	DFT de tres parámetros estilo Becke, usando el funcional de correlación de Lee, Yang, Parr
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Cbz	carboxibencilo
CD	<i>circular dichroism</i> , dicroísmo circular
CDA	<i>chiral derivatizing agent</i> , agente derivatizante quirral
col.	colaboradores
COSY	<i>correlation spectroscopy</i> , espectroscopía de correlación
CSA	ácido canforsulfónico
CSGT	<i>continuous set of gauge transformations</i>
d	doblete
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
dd	doble doblete
ddd	doble doblete doblete
DEPT	<i>distorsionless enhancement by polarization transfer</i>
DFT	<i>density functional theory</i> , teoría de los funcionales de densidad
DGDZVP	<i>DGauss double-zeta valence polarization</i> , conjunto base con nomenclatura DGauss
DIBAL-H	hidruro de di- <i>iso</i> -butil aluminio
DIPCl	B-clorodisopinocanfeilborano
DQF-COSY	<i>double quantum filtered-correlation spectroscopy</i>
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSO	<i>diamagnetic spin-orbit</i> , espín-orbital diamagnético
dt	doble triplete
dtd	doble doblete de tripletes
ec	ecuatorial
EDCI	1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	exceso enantiomérico

EI	<i>electron ionization</i> , ionización electrónica
ESI	<i>electrospray</i> , electroespray
Et	etilo
FAB	<i>fast atom bombardment</i> , bombardeo de átomos pesados
FC	<i>Fermi contact</i> , contacto de Fermi
Fig.	figura
FM	fase móvil
FN	fase normal
GIAO	<i>gauge independent atomic orbital</i>
Gly	glicina
HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HECADE	<i>heteronuclear couplings from ASSCI-domain experiments with E.COSY-type cross peaks</i>
HETLOC	<i>heteronuclear long-range coupling</i>
HF	Hartree-Fock
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i> ,
HMQC	<i>heteronuclear multiple quantum coherence</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> , cromatografía de líquidos de alta resolución
HR	<i>high resolution</i> , alta resolución
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
Hz	hercio
I	número cuántico de espín
IGLO	<i>individual gauge for localized orbitals</i>
IR	espectroscopía de infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
<i>J</i> -HMBC	<i>J-resolved heteronuclear multiple bond correlation</i>
JBCA	<i>J-based conformational analysis</i> , análisis configuracional basado en las constantes de acoplamiento o método de Murata
L	<i>large</i> , grande (referido a constante de acoplamiento)
LORG	<i>localized orbital/local origin</i>
LR	<i>low resolution</i> , baja resolución
m	multiplete
M	<i>medium</i> , mediana (referido a constante de acoplamiento)
MAD	<i>medium absolute deviation</i> , desviación media absoluta
Me	metilo
MHz	megahercio
mmol	milimoles
MPA	ácido metoxifenilacético
MPW1PW91	funcional de Perdew-Wang, modificado por Adamo y Barone
MS	<i>mass spectrometry</i> , espectrometría de masas
MTPA	ácido metoxitri fluorometilfenilacético
m/z	relación carga-masa
NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i> , efecto nuclear Overhauser
p	pentete ó quintuplete
p. o pág.	Página
PBEPBE	funcional de Perdew, Burke y Ernzerhof
Ph	fenilo
Ppm	partes por millón
ps	<i>phase sensitive</i> , sensible a la fase

PSO	<i>paramagnetic spin-orbit</i> , espín-orbital paramagnético
<i>p</i> -TSA	ácido paratoluensulfónico
py	piridina
qd	cuartete de dobletes
QM	<i>quantum mechanics</i> , mecánica cuántica
RMN	resonancia magnética nuclear
ROE	<i>Rotating-frame Overhauser Enhancement</i>
Rto	rendimiento
s	singulete
S	<i>small</i> , pequeña (referido a constante de acoplamiento)
sa	singulete ancho
SD	<i>spin-dipolar</i> , espín-dipolar
Succ	succinimida
T	temperatura
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDMSCl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
td	triplete de dobletes
Tf	triflato
THF	tetrahidrofurano
TLC	<i>thin layer chromatography</i> , cromatografía en capa fina
TMS	trimetilsilano
TOCSY	<i>total correlation spectroscopy</i>
TOF	<i>time of flight</i> , tiempo de vuelo
Ts	toluensulfonilo o tosilo
UDB	<i>universal data base</i> , base de datos universal
UV	ultravioleta

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1. Determinación de la configuración relativa y absoluta de un compuesto orgánico

La determinación de la configuración relativa y absoluta de un compuesto orgánico puede suponer el paso más difícil en el proceso de su elucidación estructural. A pesar del gran avance que han supuesto el desarrollo de la espectrometría de masas (MS), dicroísmo circular (CD) y, sobre todo, resonancia magnética nuclear (RMN), actualmente representa la última frontera en la determinación estructural.

Como paso previo a la elucidación de la configuración absoluta en un compuesto de estructura desconocida, la determinación de la configuración relativa se convierte en la primera barrera que el espectroscopista debe salvar, puesto que si se dispone de la estereoquímica relativa, el conocimiento de la estereoquímica absoluta de solo uno de sus centros asimétricos conduce a la absoluta del resto de los centros quirales relacionados con él. En el caso particular de sistemas con propiedades conformacionales bien definidas tal como son los sistemas rígidos, la configuración relativa se obtiene de manera rutinaria mediante experimentos de RMN de alta resolución. La determinación de las configuraciones relativas de compuestos con restricciones intra- o intermoleculares, tales como enlaces de hidrógeno o interacciones de tipo débil, así como la de compuestos cíclicos con anillos de tres a seis miembros con varios centros quirales, puede ser llevada a cabo a partir de los valores de las constantes de acoplamiento protón-protón y/o las correlaciones obtenidas mediante el efecto nuclear Overhauser (NOE).

Esta situación se vuelve más compleja en el caso de sistemas flexibles presentes en macrociclos o en cadenas carbonadas polisustituidas abiertas. La posibilidad de múltiples conformeros a través de enlaces C-C hace que no se pueda aplicar de una forma directa la estrategia mencionada anteriormente.

A continuación se describen brevemente algunas de las aproximaciones que se emplean hoy en día a la hora de abordar la determinación de la configuración relativa y absoluta.

1.1. Aproximación sintética

La confirmación de la estructura y la configuración relativa de una molécula se puede llevar a cabo realizando su síntesis total. En algunos casos implica la síntesis de los diferentes estereoisómeros de los fragmentos de la molécula que contienen los centros quirales cuya configuración relativa se desconoce, y la posterior comparación de los datos espectroscópicos de cada uno de ellos con los del compuesto original. En otras ocasiones se realiza la degradación química del producto en cuestión, con el fin de obtener fragmentos más pequeños que se puedan estudiar más fácilmente. El principal inconveniente de este método es su elevado esfuerzo tanto humano como económico, de ahí la necesidad de buscar otros métodos que permitan realizar asignaciones configuracionales de una forma más rápida y sencilla.

1.2. Difracción de rayos X

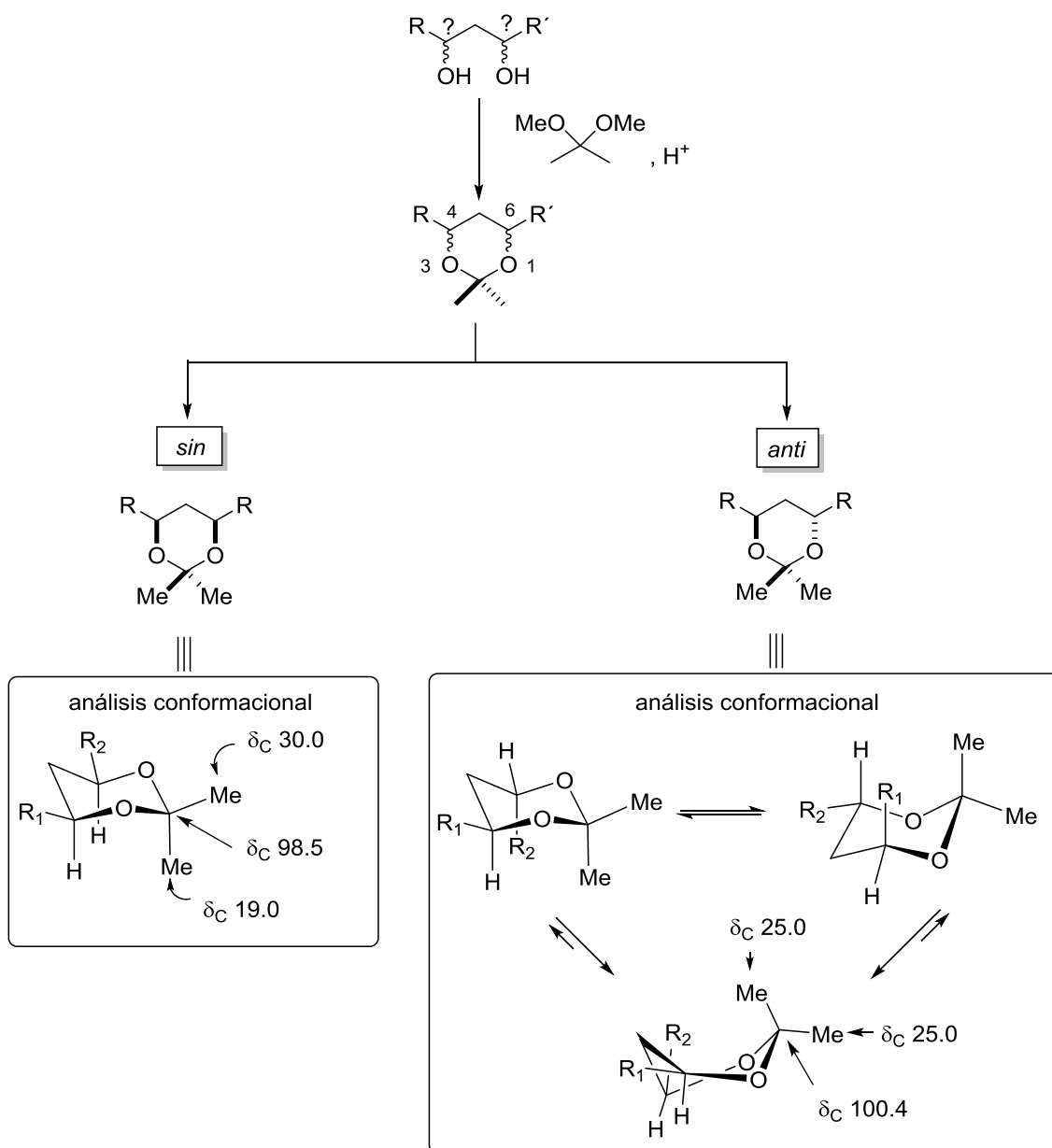
La determinación de la configuración relativa mediante esta técnica se aplica a aquellas sustancias que se puedan obtener en estado sólido y de forma cristalina adecuada, lo que supone una importante limitación. En un cristal hay un gran número de moléculas idénticas en posiciones regularmente distribuidas de manera que, juntas, dan una dispersión significativa de la luz. La intensidad de los rayos difractados depende de las distancias entre los átomos pero no de la ordenación absoluta de la estructura en el espacio, por lo que un cristal quiral y su enantiomorfo producen la misma imagen de difracción y no pueden ser diferenciados. Sólo si la estructura contiene un átomo pesado (azufre o más grande), se puede determinar la configuración absoluta utilizando rayos X próximos a la absorción de este átomo.

1.3. Espectroscopia de RMN

Esta técnica es la más empleada ya que es muy versátil y se puede aplicar a compuestos no cristalinos. Se han ido desarrollando diferentes metodologías que se apoyan en la RMN, entre las que se pueden citar:

- *Método de Rychnovsky*. Se puede aplicar a 1,3-dioles quirales, muy frecuentes en muchos productos naturales. La metodología se basa en la obtención del acetónido del 1,3-diol correspondiente, con lo que se consigue convertir una subestructura flexible en un sistema rígido al formarse un anillo de seis miembros. El análisis de los desplazamientos químicos de ^{13}C de los grupos metilos y del carbono acetálico mediante reglas empíricas sencillas, permiten asignar la configuración relativa en un sistema 1,3-diol acetónido (4,6-dialquil-2,2-dimetil-1,3-dioxano) debido a las propiedades conformacionales perfectamente descritas de estos sistemas (ver esquema 1):¹

1. (a) Rychnovsky, S.D.; Griegsgraber, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2623-2624. (b) Rychnovsky, S.D.; Rogers, B.N.; Richardson, T.I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9-17. (c) Molinski, T.F.; Morinaka, B.I. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 9307-9343.



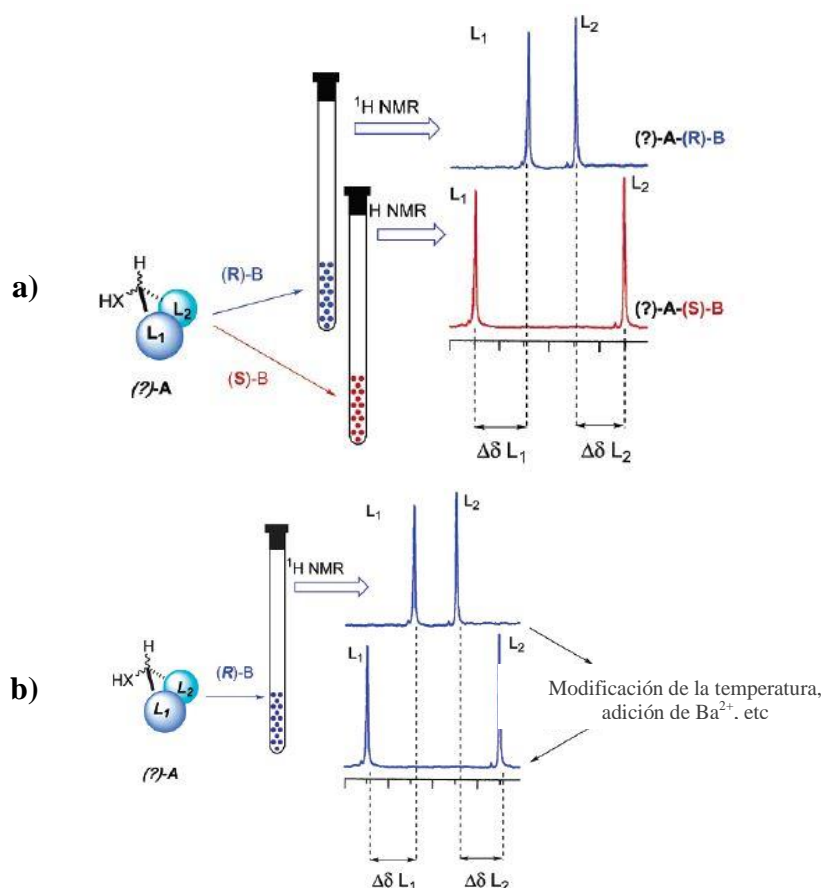
Esquema 1. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para acetónidos *syn* y *anti*, con las conformaciones adoptadas para cada uno de ellos.

a) El acetónido del 1,3-diol con configuración *syn* adopta una conformación silla equivalente a la del ciclohexano con los sustituyentes alquilo de los carbonos 4 y 6 en posiciones ecuatoriales, mientras que los dos grupos metilo del carbono acetálico se disponen en axial y en ecuatorial respectivamente. El grupo metilo con disposición axial aparece en torno a $\delta_{\text{C}} 19$ ppm por efecto de la compresión estérica, mientras que el δ_{C} del metilo en disposición ecuatorial es de alrededor de 30 ppm. El carbono acetálico aparece en estos casos alrededor de los 98.5 ppm.

b) El acetónido obtenido a partir del 1,3-diol *anti*, se encuentra mayoritariamente en una conformación de bote-torcido para evitar las interacciones 1,3-diaxiales que existirían en una posible conformación silla. El valor del desplazamiento químico de ^{13}C

para ambos metilos es alrededor de 25 ppm, mientras que el carbono acetálico aparece en torno a 100.4 ppm.

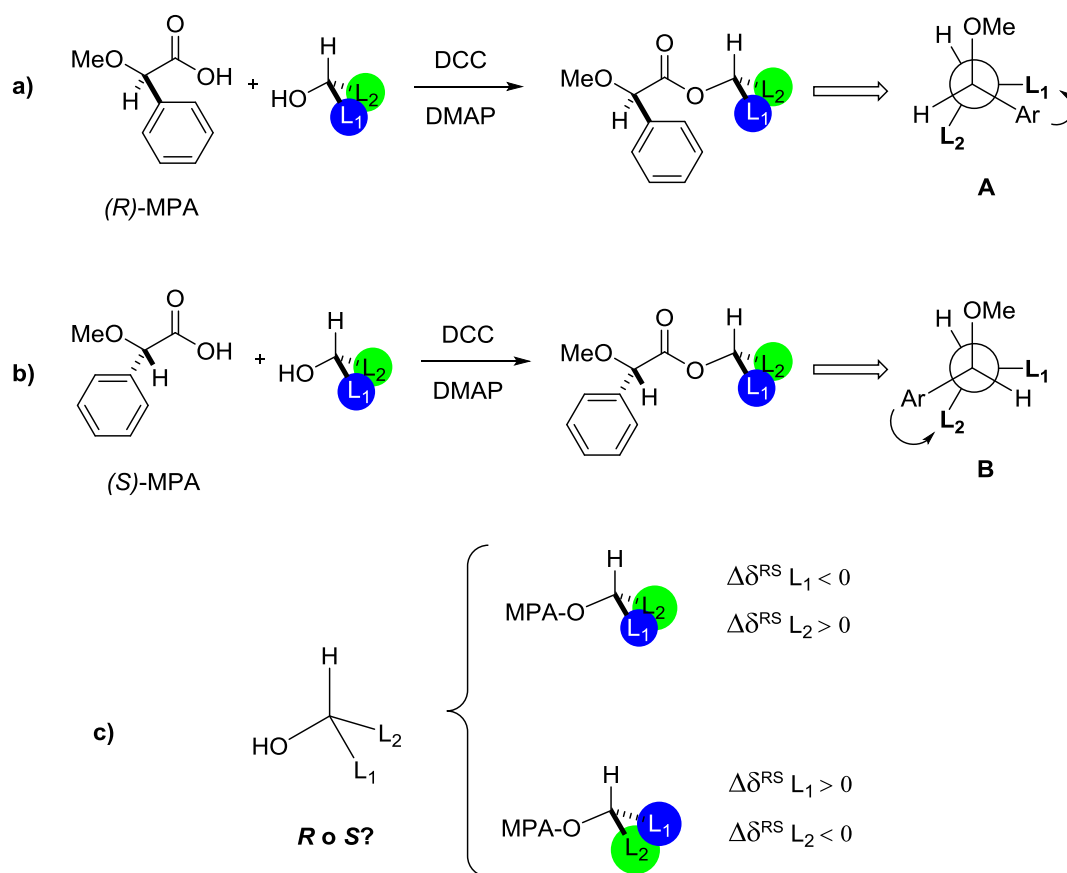
- *Métodos basados en agentes derivatizantes quirales (CDAs)*. Los métodos para la determinación de la configuración absoluta de un compuesto quiral requieren la transformación de dicho compuesto en dos especies distintas que puedan ser diferenciadas por sus espectros de RMN.² Existen dos procedimientos principales, según el número de derivados que se preparen del compuesto quiral del que se desconoce su configuración absoluta: en el primer caso (esquema 2a), el compuesto quiral ((?)-**A**) se hace reaccionar de forma separada con los dos enantiómeros de un auxiliar quiral ((**R**)-**B** y (**S**)-**B**), comparándose los espectros de los dos diastereoisómeros resultantes. En el segundo caso (esquema 2b), se prepara un único derivado. A continuación, se induce un cambio conformacional (por ejemplo un cambio de temperatura o la formación de un complejo), y se comparan ambos espectros. Independientemente del método empleado, se deben obtener dos espectros diferentes para poder realizar la comparación.



Esquema 2. Aproximaciones para la determinación de la configuración absoluta de un compuesto quiral. Esquemas extraídos de la referencia 2a.

2. (a) Seco, J.M.; Quiñoá, M.; Riguera, R. *Chem Rev.* **2004**, *104*, 17-117. (b) Feliciano, A.S.; Pérez, A.L.; Del Olmo, E.; Martínez, J.C.; Pérez, C.; Jiménez, C.; Ravelo, A.G. (eds). "Manual de determinación estructural de compuestos naturales". 2ª ed, Bogotá, **2008**, p. 275-305.

La primera aproximación, conocida como *método de Mosher*, fue propuesto por Dale y Mosher en 1973,³ modificado en 1991 por Ohtani y col.,⁴ y estudiado en profundidad por Quiñoá y col.^{2a} Es el método más empleado en la determinación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios quirales. Los agentes auxiliares quirales más utilizados son los ácidos (*R*) y (*S*)-metoxitri fluorometilfenilacético (MTPA) o los ácidos (*R*) y (*S*)-metoxifenilacético (MPA). Como ya se mencionó en la página anterior, este método consiste en hacer reaccionar el alcohol secundario con dos sustituyentes L_1 y L_2 de configuración desconocida de forma separada con los dos enantiómeros del agente quiral (el MPA por ejemplo) obteniéndose el éster correspondiente (ver esquema 3):



Esquema 3. Formación del éster de MPA a partir del alcohol secundario y del agente quiral. **A** y **B**: Modelos conformacionales para la determinación de la configuración absoluta del alcohol secundario. Determinación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios a partir de los valores de $\Delta\delta^{RS}$ con MPA.

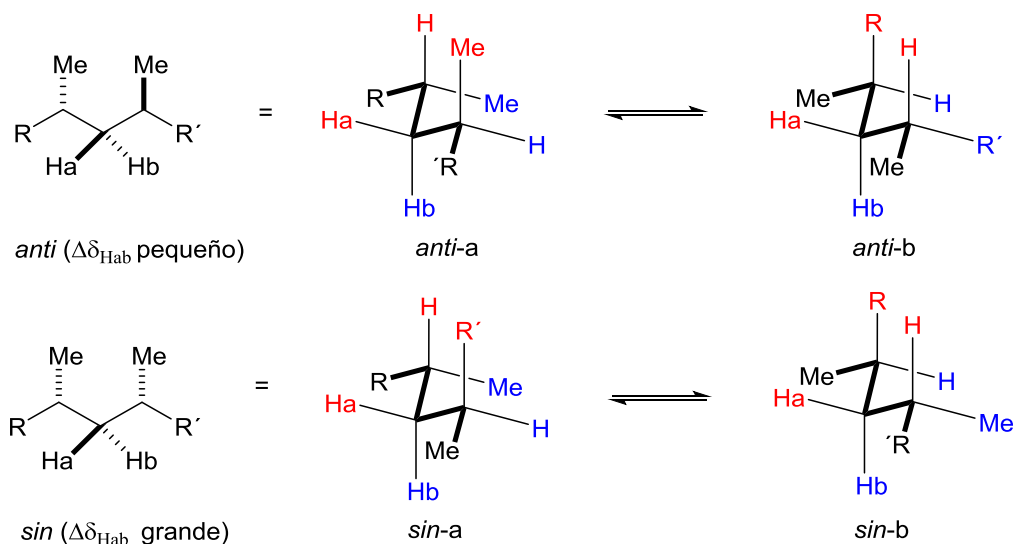
La deducción de la configuración absoluta se realiza relacionando la posición del grupo fenilo con la de los dos sustituyentes de alcohol, a partir de una conformación en la que el metoxilo, el carbonilo y el hidrógeno en alfa al centro quiral se sitúan en el mismo plano. En la conformación **A** (ver esquema 3a), el sustituyente L_1 se ve apantallado por el anillo aromático, por tanto el valor de δ_H para los protones de ese sustituyente disminuye, mientras que el sustituyente L_2 no se ve afectado. En la

3. Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.

4. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1296-1298.

conformación **B** (ver esquema 3b) ocurre la situación contraria, el sustituyente L_2 se ve apantallado por el anillo aromático, por tanto el valor de δ_H para los protones de ese sustituyente disminuye, mientras que el sustituyente L_1 no se ve afectado. Siguiendo este razonamiento, se puede asignar la configuración absoluta del alcohol secundario teniendo en cuenta la diferencia de desplazamiento químico para los protones de los sustituyentes L_1 y L_2 entre el éster obtenido de la reacción con (*R*)-MPA y el obtenido con (*S*)-MPA ($\Delta\delta^{RS}$, ver esquema 3c). Esta metodología se ha aplicado con éxito a otros grupos funcionales como alcoholes primarios con un centro quiral en el carbono β , dioles y aminas primarias.

- RMN de 1H para cadenas carbonadas con sustituyentes 1,3-dimetilo.⁵ Esta metodología permite la determinación de la configuración relativa de una cadena acíclica 1,3-disustituida con grupos metilo, a partir de la diferencia de desplazamientos químicos de los dos protones del grupo metileno intermedio entre las posiciones 1 y 3. Denominada por Kakeya y col. como la “regla del protón genimal”,^{5c} se basa en que la diferencia de desplazamiento químico entre los protones del grupo metileno ($\Delta\delta_{Hab}$) es distinta según la configuración de las posiciones relativas 1,3 sea *anti* o *sin* (ver esquema 4):



Esquema 4. Conformaciones libres de interacciones *sin*-pentano para un sistema con dos sustituyentes metilo en posición relativa 1,3 para las configuraciones 1,3 *anti* y 1,3 *sin*. Figura adaptada de referencia 5b.

En el esquema 4 se representan las dos posibles conformaciones libres de interacciones *sin*-pentano^{5a} para cada configuración *anti* y *sin* (*anti*-a/b y *sin*-a/b respectivamente). Si $R=R'$, los protones Ha y Hb en la configuración *anti* son homotópicos (poseen el mismo entorno químico, representado por los colores rojo para Ha y azul para Hb en el esquema 4), por lo que su desplazamiento químico es igual o muy similar ($\Delta\delta$ pequeño o cero), mientras que para la configuración *sin*, Ha y Hb son diastereotópicos, por lo que su desplazamiento químico es diferente ($\Delta\delta$ grande). Esto

5. (a) Stahl, M.; Schopfer, U.; Frenking, G.; Hoffmann, R.W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8083-8088. (b) Schmidt, Y.; Lehr, K.; Colas, L.; Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7071-7081. (c) Yoshimura, A.; Kishimoto, S.; Nishimura, S.; Otsuka, S.; Sakai, Y.; Hattori, A.; Kakeya, H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6858-6867.

permite distinguir las configuraciones *sin* o *anti* con el simple cálculo de $\Delta\delta$ para Ha y Hb. Aunque $R \neq R'$, esta “regla del protón geminal” se puede seguir aplicando, siempre y cuando R y R' no sean grupos muy voluminosos e interfieran de manera drástica en el valor de los desplazamientos químicos de Ha y Hb.

- *Base de Datos Universal de RMN*.⁶ Fue desarrollada por Kishi y col. y su objetivo fue la creación de colecciones de datos de RMN (*Universal Data Base*, UDB) empleando modelos estructurales que sirvan para asignar la estereoquímica de un compuesto de configuración desconocida sin necesidad de realizar tremendos esfuerzos sintéticos. El método se fundamenta en el hecho de que los datos de RMN en un fragmento con una estereoquímica determinada se mantienen más o menos constantes independientemente del resto de la molécula. Es decir, las propiedades estructurales relacionadas con las asignaciones estereoquímicas de un compuesto orgánico son inherentes a las disposiciones estereoquímicas de los sustituyentes en su esqueleto carbonado.

1.3.1. Uso de las constantes de acoplamiento en el análisis configuracional

1.3.1.1. La constante de acoplamiento

La señal de RMN es producto de la interacción de cada uno de los espines nucleares, que se comportan de una manera análoga a como lo hacen unos pequeños imanes, con un campo magnético estático. Pero además de su propia frecuencia de resonancia, denominada frecuencia de Larmor, cada núcleo puede estar involucrado en otras interacciones magnéticas con los espines de alrededor. Estas interacciones pueden ser de dos tipos:

- Interacción *dipolo-dipolo*, que tiene lugar a través del espacio, originando el *acoplamiento directo*; es la responsable del efecto Nuclear Overhauser (NOE).
- Interacción *espín-espín o escalar*, que se produce a través de los enlaces químicos vía electrones y da lugar al acoplamiento espín-espín; es la responsable de la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN.

La teoría del acoplamiento espín-espín diferencia cuatro contribuciones físicas al valor del acoplamiento escalar: el término de contacto de Fermi (FC), la contribución espín-orbital que incluye tanto términos paramagnéticos (PSO) como diamagnéticos (DSO) y la contribución espín-dipolar (SD). Para núcleos ligeros, el FC es el más importante de todos, mientras que las otras tres (llamados términos de no contacto) suelen ser consideradas pequeñas con respecto al FC: los términos DSO y PSO se suelen cancelar, y el término SD suele ser despreciable. El término de contacto de Fermi es debido a la interacción entre el momento magnético del núcleo atómico con los electrones más próximos, jugando así los orbitales *s* un papel muy importante ya que son los únicos que no tienen nodos en el núcleo, mientras que para los otros orbitales, la probabilidad de encontrar electrones en el núcleo es cero. Este contacto produce un

6. Lee, J.; Kobayashi, Y.; Tezuka, K.; Kishi, Y. *Org Lett.* **1999**, 1, 2181-2184.

mecanismo que afecta al momento magnético del otro núcleo con el que está acoplado, alterando así el campo magnético que experimenta y originando el acoplamiento escalar.

El valor de este acoplamiento escalar depende, en general, de diferentes parámetros moleculares:

- El ángulo de enlace y los ángulos diedros
- La longitud de los enlaces
- La presencia de enlaces π próximos
- La presencia de átomos electronegativos
- El efecto de los pares electrónicos no compartidos vecinos

Desde los primeros estudios ya se conocía el comportamiento paralelo de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares H-H y C-H. Así se les puede atribuir unos mecanismos de acoplamiento similares debido a que tanto el ^1H como el ^{13}C tienen un tamaño parecido, mismo número cuántico de espín ($I=1/2$) y una configuración electrónica similar (no poseen electrones no enlazantes).

Las constantes de acoplamiento espín-espín son, junto con los desplazamientos químicos, los parámetros experimentales que se obtienen en un espectro de RMN y que se aplican directamente al análisis tanto estructural como conformacional. Estas constantes no dependen de la intensidad del campo magnético aplicado, por lo que resultan una medida fiable y reproducible independientemente del espectrómetro que se emplee. Las constantes de acoplamiento homonucleares $^3J(\text{H,H})$, que se suelen obtener fácilmente a partir de un espectro de RMN ^1H de primer orden, han sido ampliamente utilizadas para determinar configuraciones sobre todo en sistemas rígidos, olefínicos y aromáticos, mientras que el uso de las constantes heteronucleares $^{2,3}J(\text{C,H})$ ha sido más limitado, debido a la dificultad para su obtención de forma experimental.

1.3.1.1.a) El acoplamiento vecinal homonuclear $^3J(\text{H,H})$

El acoplamiento vecinal (a tres enlaces de distancia) protón-protón en compuestos saturados ha sido estudiado ampliamente, tanto desde el punto de vista teórico como experimental. La ecuación de Karplus (ver figura 1) es extremadamente útil para estos casos, porque proporciona la dependencia de la constante de acoplamiento con el ángulo diedro (φ) para sistemas alifáticos:

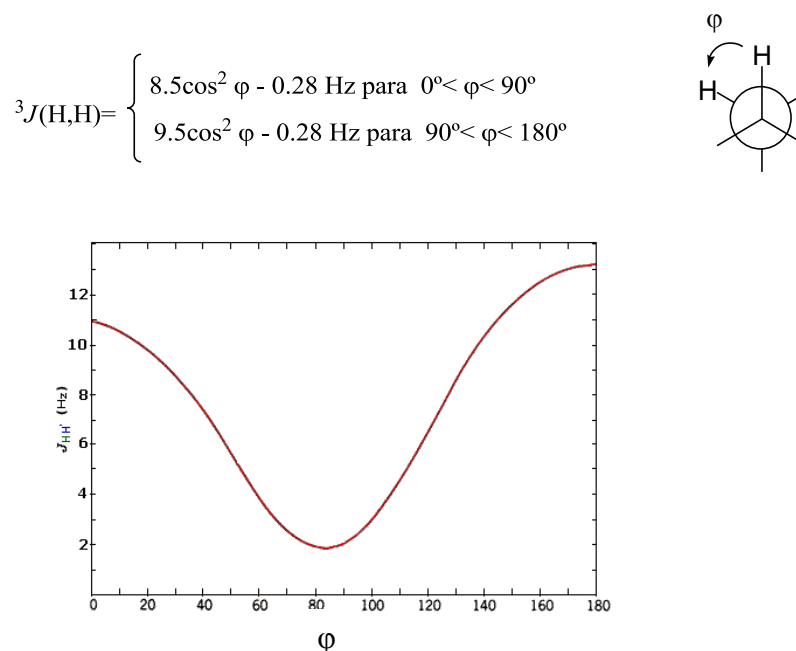


Figura 1. Curva definida por la ecuación de Karplus que relaciona $^3J(\text{H,H})$ (Hz) con el ángulo diedro φ . Ecuación extraída de la referencia 7a.

Desde que ésta fuese propuesta por primera vez⁷ para el fragmento H-C-C-H de etano, se han intentado proponer relaciones similares para otros sistemas teniendo en cuenta otros factores e introduciendo correcciones en la ecuación original.⁸

Los factores que afectan al valor de $^3J(\text{H,H})$ para un determinado ángulo φ son: los efectos de los sustituyentes, los ángulos que forman los átomos implicados en el acoplamiento y las interacciones de transferencia de carga.⁹

El efecto de los sustituyentes es el segundo factor en importancia después del ángulo diedro. Fue estudiado mediante cálculos teóricos por Díez,¹⁰ y más tarde por Sauer,¹¹ comprobando que el término FC, el más importante, disminuye con la electronegatividad del sustituyente.

Experimentalmente, se observa que los sustituyentes electronegativos disminuyen la constante de acoplamiento, aunque su efecto no es muy grande (ver tabla 1).¹²

7. (a) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 11-15. (b) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1961**, 35, 1793-1798. (c) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870-2871.
8. Haasnot, C.A.G.; De Leeuw, F.A.A.M.; Altona, C. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2738-2792.
9. Thomas, W.A. *Prog. NMR Spectrosc.* **1997**, 30, 183-207.
10. (a) San-Fabián, J.; Guilleme, J.; Díez, E.; Lazzaretti, P.; Malagoli, M.; Zanasi, A.L. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 206, 253-259. (b) San-Fabián, J.; Guilleme, J.; Díez, E.; Lazzaretti, P.; Malagoli, M.; Zanasi, R.; Esteban, A. L.; Mora, F. *Mol. Phys.* **1994**, 82, 913-928.
11. Provasi, P.F.; Aucar, G.A.; Sauer, S.P.A. *J. Chem. Phys.* **2000**, 112, 6201-6208.
12. Altona, C.; Ippel, J. H.; Westra Hoekzema, A.J.A.; Erkelens, C.; Groesbeek, M.; Donders, L.A. *Magn. Reson. Chem.* **1989**, 27, 564-576.

Tabla 1. Constantes de acoplamiento $^3J(\text{H,H})$ en función del sustituyente para derivados de etano $\text{X-CH}_2\text{-CH}_3$. ^a Referencia 13.

X	Li ^a	H	CH ₃ ^a	I	Br	Cl	F	NH ₂	OH
$^3J(\text{H,H})$ (Hz)	8.4	8.02	7.3	7.47	7.35	7.26	7.00	7.12	7.03

1.3.1.1.b) El acoplamiento vecinal heteronuclear $^3J(\text{C,H})$

Los acoplamientos vecinales heteronucleares entre protones y carbonos en compuestos alifáticos dependen, al igual que $^3J(\text{H,H})$, del ángulo diedro. En general, se estima que el acoplamiento $^3J(\text{C,H})$ es 0.5 a 0.7 veces el correspondiente $^3J(\text{H,H})$ para un mismo fragmento molecular, donde un átomo de H es reemplazado por un átomo de C.

En 1972 se propuso la primera ecuación generalizada de Karplus para hidrocarburos, prediciendo valores máximos para ángulos diedros de 0° (6.82 Hz) y 180° (8.82 Hz), y mínimos para ángulos de 90° (0.70 Hz) y 60° (2.00 Hz).¹³ A partir de ese momento se han estudiado otros parámetros, como los tipos de sustituyentes (electronegatividad y posición), efectos de electrones no compartidos, ángulos y distancias de enlace, y se han propuesto parametrizaciones de la ecuación de Karplus para sistemas específicos, como proteínas, nucleótidos, etc.

El segundo factor en importancia y que juega un papel relevante a la hora de predecir desviaciones respecto a la ecuación teórica de Karplus es, nuevamente el de los sustituyentes, y respecto a ellos, su posición con respecto a los átomos implicados en el acoplamiento, electronegatividad y orientación.

En función de dónde se encuentre un sustituyente en el sistema del acoplamiento, es decir, en el carbono α , β o γ , su efecto será muy diferente.

Cuando la sustitución tiene lugar en el carbono α , la constante $^3J(\text{C,H})$ aumenta de valor. Este hecho fue observado inicialmente por Wasylishen y Schaefer,¹⁴ a través de cálculos teóricos para diferentes derivados de propano (ver figura 2):

13. Giménez Martínez, J.J.; Expósito López, J.M. "RMN para químicos orgánicos". Universidad de Almería, Servicio de publicaciones e Instituto de Estudios Almerienses. Almería, **1998**, p.160-161.

14. (a) Wasylishen, R.; Schaefer, T. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2710-2712. (b) Wasylishen, R.; Schaefer, T. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 961-973.

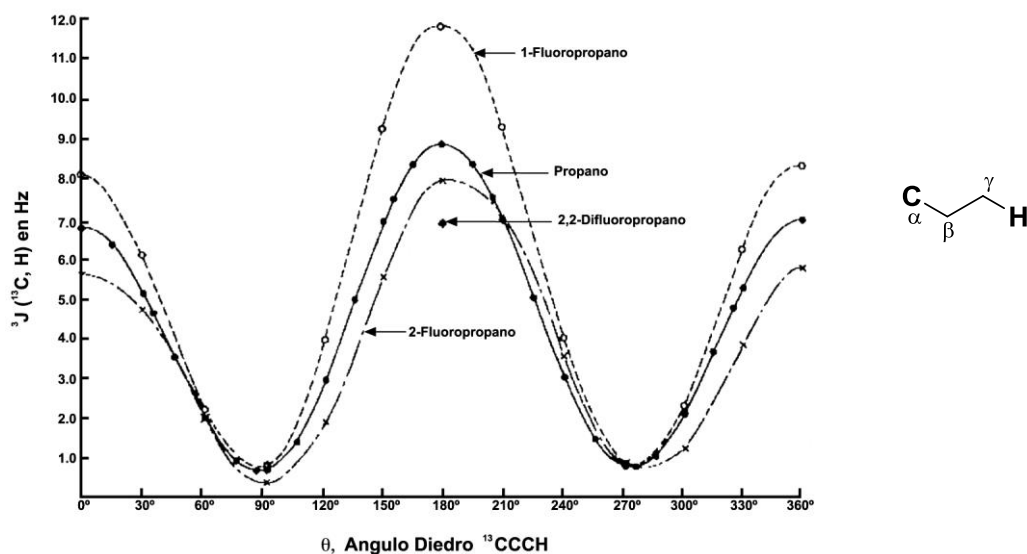


Figura 2. Diferentes efectos de sustitución con flúor en el propano en función del ángulo diedro. Figura adaptada de referencia 14.

Como se puede observar en la figura 2, la sustitución en α de propano con un átomo de flúor hace que la constante $^3J(C,H)$ aumente de valor (curva para 1-fluoropropano en comparación con la curva para propano). Posteriormente, Altona y col. también estudiaron los factores que afectan a la sustitución en α mediante cálculos teóricos,¹⁵ en los cuales no sólo tuvieron en cuenta la electronegatividad de los sustituyentes, sino también los ángulos que definen el sistema ψ y Φ (ver figura 3):

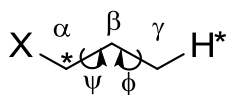


Figura 3. Ángulos diedros implicados en la sustitución en β .

De dicho estudio, destacan las siguientes conclusiones:

- Cuando $\psi < 60^\circ$, $^3J(C,H)$ disminuye al aumentar la electronegatividad de X.
- Cuando $\psi = 60^\circ$, el efecto de los sustituyentes es casi inapreciable.
- Cuando $\psi > 60^\circ$, $^3J(C,H)$ aumenta con la electronegatividad de X.

Los datos experimentales para propanos sustituidos en la posición 1 demuestran que al aumentar la electronegatividad del sustituyente, la constante $^3J(C,H)$ aumenta de valor.¹⁶ Por ejemplo, en el caso de butano ($X=CH_3$) el valor de $^3J(C,H)$ es 5.3 Hz, mientras que para 1-fluoropropano ($X=F$), $^3J(C,H)=6.2$ Hz, atribuyendo este efecto a la fuerte dependencia de $^3J(C,H)$ con la electronegatividad cuando $\psi=\Phi=180^\circ$.

En cuanto a la sustitución en β , además de los resultados teóricos obtenidos por Wasylishen y Schaefer, en donde se observa que $^3J(C,H)$ disminuye cuando se produce la sustitución (ver curva para 2-fluoropropano en comparación con la curva para

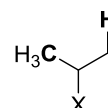
15. Van Beuzekom, A.A.; Leew, F.A.A.M.; Altona, C. *Magn. Reson. Chem.* **1990**, 28, 68-74.

16. Spoormaker, T.; de Bie, M.J.A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1979**, 98, 380-388.

propano en figura 2), experimentalmente se ha llegado a la conclusión de que la sustitución en β , además de producir una disminución en la $^3J(\text{C,H})$, disminuye a medida que aumenta la electronegatividad del sustituyente, observándose efectos acumulativos (tabla 2).^{17,18}

Tabla 2. Valores de $^3J(\text{C,H})$ (Hz) experimentales determinadas para propanos-2-sustituídos.

β -sustituyente	$^3J(\text{C,H})$ (Hz)
H	5.86
Cl	4.73
Br	4.63
OH	4.70
NH ₂	5.01
NO ₂	4.69
MgCl	7.33
CH ₃ , CH ₃	4.65
Cl, Cl	3.54
Br, Br	3.82



Por último, el efecto de la sustitución en posición γ es difícil de estudiar, ya que depende de la orientación del sustituyente Y con respecto al ^{13}C acoplado (ver figura 4):

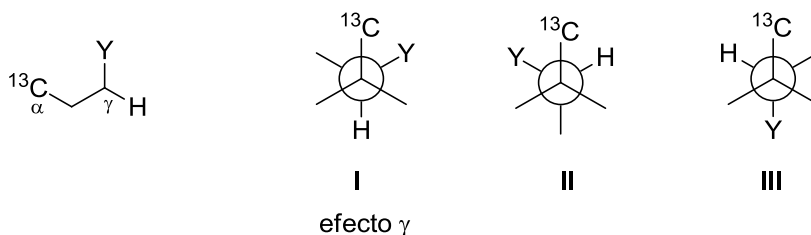


Figura 4. Posibles orientaciones del sustituyente Y en posición γ al carbono acoplado.

En el acoplamiento $^3J(\text{C,H})$, cuando ambos átomos acoplados se encuentran en posición *trans* (ángulo diedro 180° , rotámero I en la figura 4), el efecto de un sustituyente Y en el carbono γ provoca valores anormales, en el conocido como efecto- γ . Sin embargo, no siempre una sustitución en γ conlleva este tipo de efecto, ya que el acoplamiento medido es resultado de un equilibrio conformacional. En cualquier caso, si la población de rotámeros es equivalente, se produce una disminución del valor de $^3J(\text{C,H})$ al aumentar la electronegatividad del sustituyente.¹⁹

17. (a) Wasylishen, R. E.; Chum, K.; Bukata, J. *Org. Magn. Reson.* **1977**, 9, 473-476. (b) Spoormaker, T.; de Bie, M.J.A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1978**, 97, 85-87. (c) Spoormaker, T.; de Bie, M.J.A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1978**, 97, 135-144.

18. Tesis doctoral "Aplicación de las constantes de acoplamiento a la determinación de la configuración relativa de sistemas acíclicos 1,3 nitrogenados. Estructura y síntesis de Dysitiazolamida". Ana Ardá Freire, Universidad de A Coruña, **2006**.

19. Barfield, M.; Marshall, J.L.; Canada, E.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7-12.

1.3.1.1.c) El acoplamiento geminal heteronuclear $^2J(C,H)$

Estas constantes de acoplamiento a dos enlaces de distancia no mantienen una relación directa con un único parámetro molecular, sino que intervienen un cúmulo de factores que las hace ser más imprecisas a cambios estructurales. En función del sistema pueden adquirir valores muy diferentes, desde -4.5 Hz para el etano, hasta 49.6 Hz para el acetileno, aunque en general, suelen presentar para derivados saturados valores negativos (de -10 Hz a +1 Hz). Teóricamente su valor debería ser la cuarta parte del valor de $^2J(H,H)$, aunque el real es de un 60-70%.

1.3.1.2. Medida experimental de las constantes de acoplamiento

1.3.1.2.a) Constantes de acoplamiento homonucleares

Las constantes $^3J(H,H)$ se pueden medir en muchas ocasiones directamente del espectro de primer orden de protón. En algunos casos, sobre todo cuando se trata de moléculas grandes, dicha medida no se puede realizar porque las señales se solapan o los multipletes son demasiado complejos. Cuando esto sucede, se puede realizar como alternativa experimentos de irradiación selectiva tipo 1D-TOCSY, o de doble irradiación,²⁰ o a través de simulación de espectros con algún programa informático como por ejemplo Mestrenova. En dicha simulación se busca reproducir la forma a un desplazamiento químico de protón definido, variando los valores de δ (desplazamiento químico) y J (constante de acoplamiento). Una vez reproducida la forma de la señal, se pueden obtener de los datos de la simulación el valor de $^3J(H,H)$.

1.3.1.2.b) Constantes de acoplamiento heteronucleares

A pesar de que las constantes de acoplamiento heteronucleares proporcionan información estructural muy valiosa, las dificultades para medirlas hace que no sean utilizadas asiduamente. Estas dificultades son debidas tanto a la escasa abundancia natural del núcleo del isótopo ^{13}C (un 1.1% con respecto al ^{12}C) como a su baja sensibilidad (cuatro veces menor que la de 1H). Se han diseñado un gran número de experimentos para realizar estas medidas,²¹ pudiéndose clasificar en dos grupos: los experimentos tipo HSQC-TOCSY (figuras 5a y 5b) y los tipo HMBC (figura 5c). No existe un método general ya que todos presentan ventajas y desventajas. En todos los casos se utilizan principios de espectroscopia inversa, esto es, los parámetros espectrales del ^{13}C son estudiados a través del canal de 1H y así se produce un aumento de la sensibilidad.

20. Crews, P.; Rodríguez, J.; Jaspars, M. "Organic Structure Analysis", 2ª ed, Oxford University Press, New York, **2010**, p. 181-235.

21. Espinosa, J.F.; Parella, T. *Prog. Nuc. Magn. Spectrosc.* **2013**, 73, 17-55.

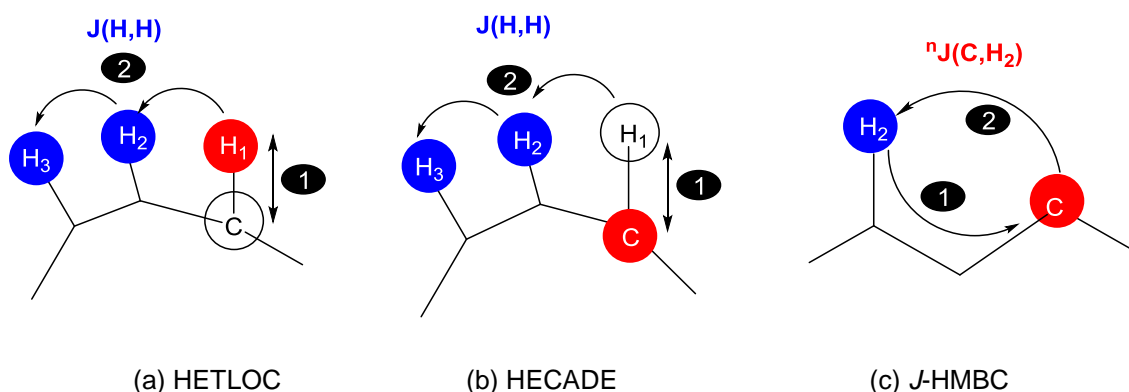


Figura 5. Experimentos tipo HSQC-TOCSY (a) y (b), y tipo HMBC (c) en los que se basan los experimentos para medir las constantes de acoplamiento heteronucleares. Se representan en blanco los átomos intermediarios que no se observan, en rojo y azul los átomos observados en F1 (escala vertical) y en F2 (escala horizontal) del espectro bidimensional respectivamente. Figura adaptada de referencia 21.

No es objeto de esta tesis realizar un estudio comparativo exhaustivo de estas técnicas, no obstante se resumen a continuación los métodos empleados para obtener la información de las constantes de acoplamiento de la forma más sencilla posible.

- *HETLOC* (heteronuclear long-range coupling)²²

Denominado ^1H - ^1H TOCSY-HETLOC o HETLOC, es un experimento basado en la secuencia HSQC-TOCSY que proporciona el valor de las constantes de acoplamiento heteronucleares a través de un desplazamiento de las señales del tipo E.COSY, según $^{2,3}J(\text{C},\text{H})$ en F2 (escala horizontal) y según $^1J(\text{C},\text{H})$ en F1 (escala vertical),²³ como se muestra en la figura 6:

22. (a) Kurz, M.; Schmieder, P.; Kessler, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1329-1331. (b) Schmieder, P.; Kurz, M.; Kessler, H. *J. Biomolec. NMR.* **1991**, 1, 403-420. (c) Wollborn, U.; Leibfritz, D. *J. Magn. Reson.* **1992**, 98, 142-146.

23. Claridge, T.D.W. "High-resolution NMR techniques in Organic Chemistry", Pergamon, Oxford, **1999**, p.178-201.

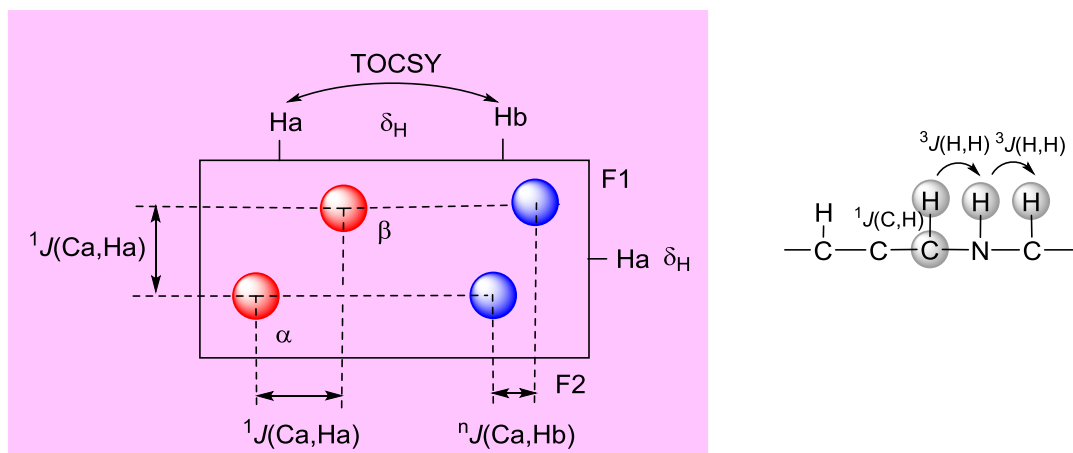


Figura 6. Esquema de la forma de las señales en un experimento HETLOC. En azul, el pico de cruce correspondiente al acoplamiento del protón Hb (en F2) con el protón Ha (en F1), que está desdoblado en F2 según el valor de ${}^nJ(\text{Ca}, \text{Hb})$, y en F1 según ${}^1J(\text{Ca}, \text{Ha})$. En rojo, pico de la diagonal correspondiente al protón Ha, desdoblado en ambas dimensiones según ${}^1J(\text{Ca}, \text{Ha})$. Figura adaptada de referencia 20.

Este experimento permite obtener el signo de las constantes por análisis direccional del desplazamiento en F2 (ver figura 7). Aunque la mayoría de las constantes ${}^3J(\text{C}, \text{H})$ son de signo positivo y ${}^2J(\text{C}, \text{H})$ son de signo negativo, no siempre, sobre todo estas últimas, cumplen esta regla. Debido al método de medida, que se realiza mediante desplazamiento, es posible obtener valores que son más pequeños que la anchura de línea, permitiendo, en principio, medir valores menores de 1.0 Hz.

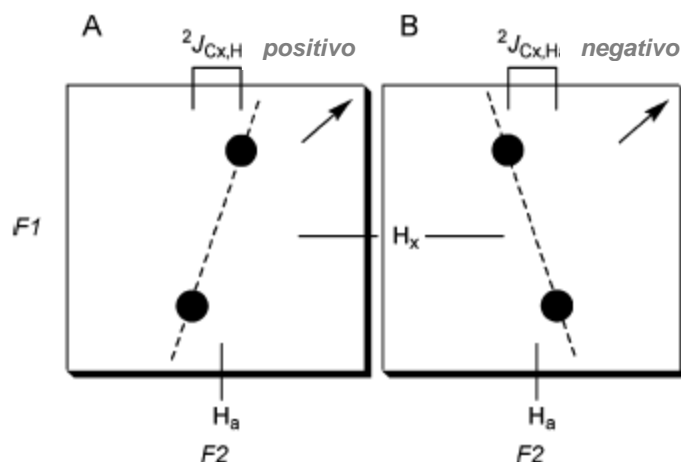


Figura 7. Aspecto que presentan los picos del experimento HETLOC. La diagonal se indica mediante una flecha. **A:** valor positivo para ${}^2J(\text{C}, \text{H})$; **B:** valor negativo para ${}^2J(\text{C}, \text{H})$. Figura extraída de referencia 24.

El experimento HETLOC presenta como principal limitación que no es aplicable a carbonos cuaternarios, ya que al no estar protonados no permiten la transferencia de TOCSY. Además, la intensidad de los picos de cruce depende de la magnitud del acoplamiento homonuclear ${}^1\text{H}$ - ${}^1\text{H}$ en cada sistema de espín, por lo que si éste es pequeño en alguno de los tramos implicados en un acoplamiento, no se verá el pico de cruce correspondiente. Además, hay que tener en cuenta el escaso intervalo de frecuencias tanto en F1 como en F2, limitado en ambos casos por la dispersión espectral

del ^1H , y que en ocasiones los picos del HETLOC del protón de estudio se solapan con los picos de la diagonal.

- *HECADE* (heteronuclear couplings from ASSCI-domain experiments with *E.COSY*-type cross peaks)²⁵

Denominado ^{13}C - ^1H HSQC-HECADE o HECADE, es similar al HETLOC, pero en la dimensión F1 se dispone el heteronúcleo, ^{13}C (ver figura 8). Al igual que el HETLOC, incorpora un tiempo de mezcla isotrópico que permite la transferencia de magnetización entre protones, y en F1 se dispone el ^{13}C en calidad de una “porción” del HSQC en la secuencia. A pesar de que ofrece la ventaja de una mayor dispersión en F1, presenta las mismas desventajas del HETLOC derivadas de la transferencia de magnetización homonuclear ^1H - ^1H , por lo que tampoco se pueden observar constantes heteronucleares entre carbonos cuaternarios.

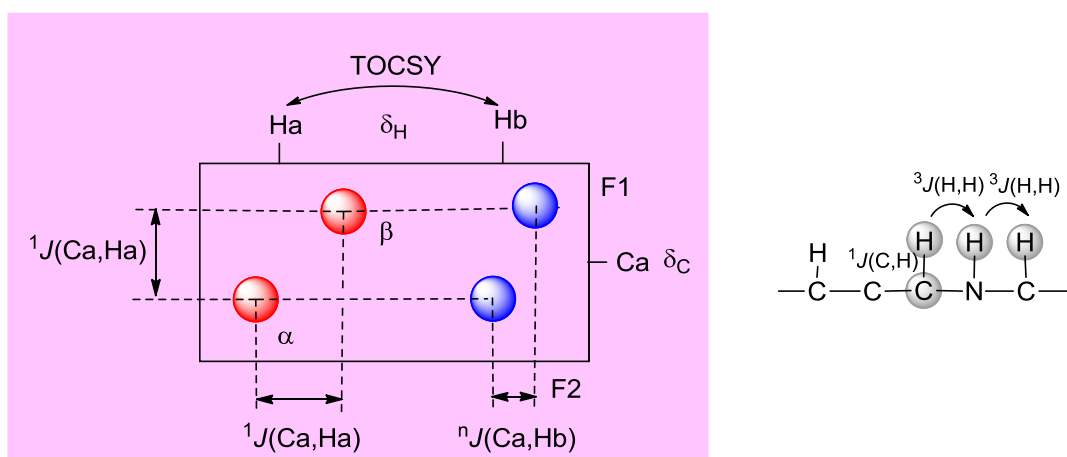


Figura 8. Esquema de la forma de las señales en un experimento HECADE. En azul, el pico de cruce correspondiente al acoplamiento del protón Hb (en F2) con el carbono Ca (en F1), que está desdoblado en F2 según el valor de $^nJ(\text{Ca},\text{Hb})$, y en F1 según $^1J(\text{Ca},\text{Ha})$. En rojo, pico de la diagonal correspondiente al protón Ha con el carbono Ca, desdoblado en ambas dimensiones según $^1J(\text{Ca},\text{Ha})$.

Tanto en el HETLOC como en el HECADE se puede aplicar un factor de escala que multiplique el valor de la constante por dicho factor. Por otra parte, la constante $^nJ(\text{C},\text{H})$ se puede medir y extraer directamente del espectro bidimensional, pero con la ayuda de un programa de interpretación de espectros de RMN como TopSpin V 2.1 se llega a una mayor precisión en dicha medición si se extraen las componentes α y β correspondientes a los cruces de correlación (ver figura 9):

25. (a) Kozminski, W.; Nanz, D. *J. Magn. Reson.* **1997**, *124*, 383-392. (b) Kozminski, W.; Nanz, D. *J. Magn. Reson.* **2000**, *142*, 294-299. (c) Saurí, J.; Espinosa, J.F.; Parella, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3919-3922.

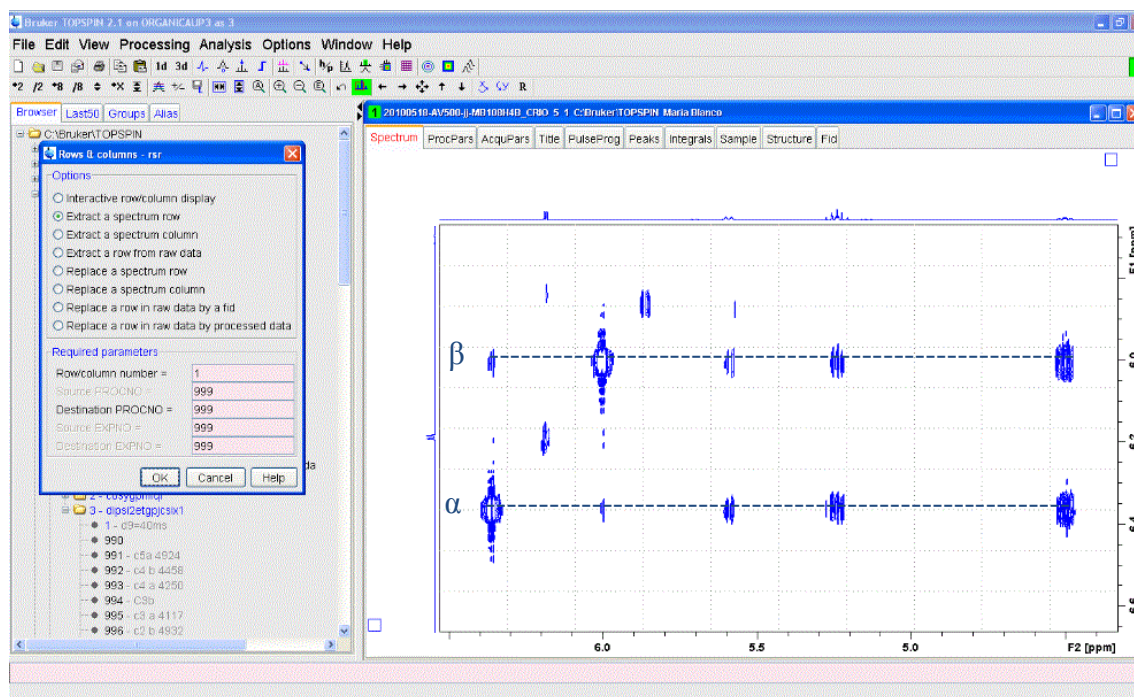


Figura 9. Ampliación de un espectro bidimensional HETLOC con el programa TopsSpin, con las componentes α y β correspondientes a los cruces de correlación.

Se pueden extraer las componentes α y β mediante el commando “rser2d” del programa TopSpin. Se generan dos espectros monodimensionales, los cuales se pueden superponer y calcular el desplazamiento de la señal de un espectro frente a otro debido a $^nJ(\text{Ca}, \text{Hb})$ (ver figura 10):

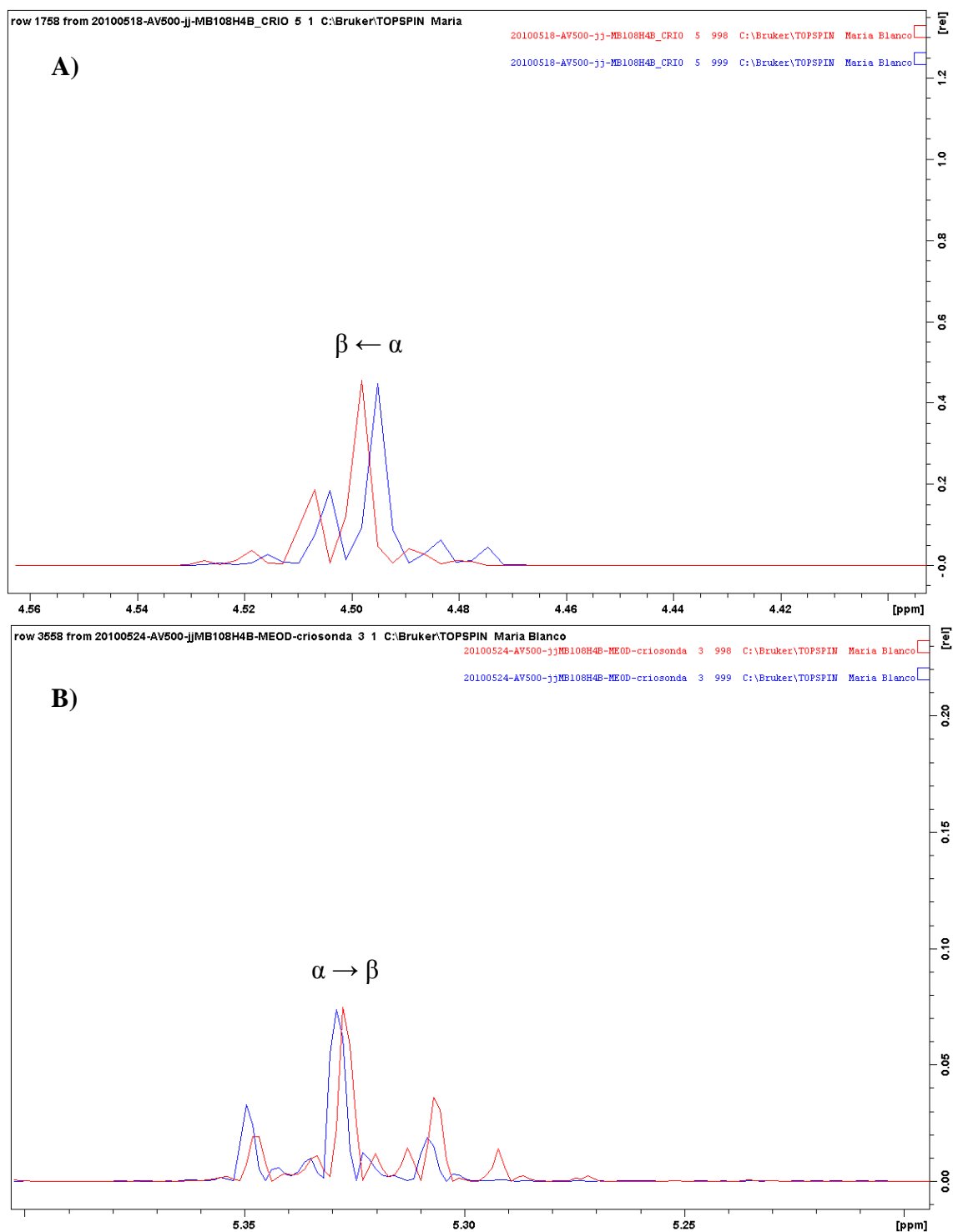


Figura 10. Espectros monodimensionales extraídos de un HECAD. En azul se representa el espectro correspondiente a la componente α y en rojo el correspondiente a la componente β . En el caso **A)** $^nJ(\text{Ca}, \text{Hb})$ tiene un valor negativo y en el caso **B)** es positiva.

- *J*-HMBC (heteronuclear multiple bond correlation)²⁶

Es un experimento basado en la secuencia HMBC, donde se produce transferencia directa entre el protón y el carbono acoplado (ver figura 5c), por lo que se puede aplicar a la medición de $^{2,3}J(\text{C},\text{H})$ que implique carbonos no protonados. Proporciona el valor de las constantes de acoplamiento heteronucleares a través de un desplazamiento de las señales en F1, ambas separadas una distancia que viene determinada por dicha constante y por el factor de escala utilizado (ver figura 11).

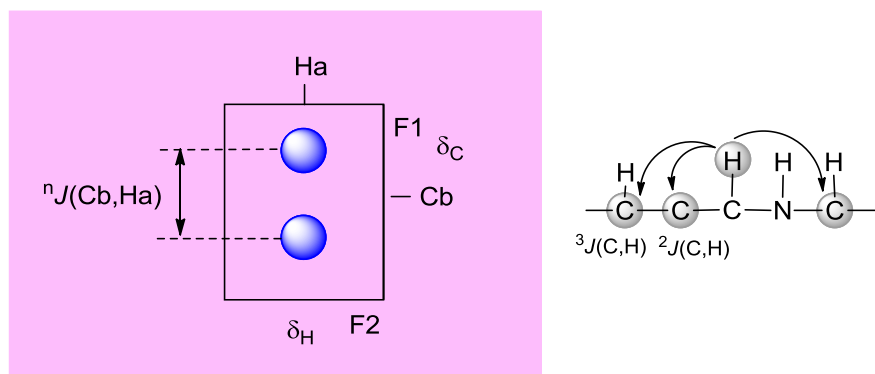


Figura 11. Medida de la constante de acoplamiento $^nJ(\text{Cb},\text{Ha})$ en un espectro *J*-HMBC, por desdoblamiento de la señal de cruce correspondiente al acoplamiento de Cb con Ha en F1 según $^nJ(\text{Cb},\text{Ha})$ multiplicado por un factor de escala (N). Figura adaptada de referencia 20.

1.3.1.3. Análisis configuracional basado en las constantes de acoplamiento: *J*-based configurational analysis “JBCA” o método de Murata

En 1999 Murata y col. describieron una nueva metodología para determinar configuraciones relativas en sistemas flexibles 1,2 y 1,3 disustituidos basándose en los valores experimentales de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares. Este análisis surgió de la necesidad y el cierto vacío existente en la determinación de configuraciones relativas en sistemas flexibles. En realidad, las constantes de acoplamiento ya estaban siendo utilizadas en el análisis estructural, aplicándose a la determinación de configuraciones relativas. Sin embargo, no fue hasta la descripción de una metodología específica,²⁷ que su utilización hizo despertar el interés general en el campo de los productos naturales.

El hecho de que la principal variable de la que dependen las constantes de acoplamiento a tres enlaces $^3J(\text{H},\text{H})$ y $^3J(\text{C},\text{H})$ sea el ángulo diedro, permite diferenciar las posibles situaciones conformacionales en torno a un enlace. Las constantes heteronucleares a dos enlaces, $^2J(\text{C},\text{H})$, también dependen del ángulo diedro cuando hay un sustituyente electronegativo X en el carbono acoplado (ver figura 12):

26. Meissner, A.; Sorensen, O.W. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, 49-52.

27. (a) Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 866-876. (b) Bifulco, G.; Dambruoso, P.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3744-3779.

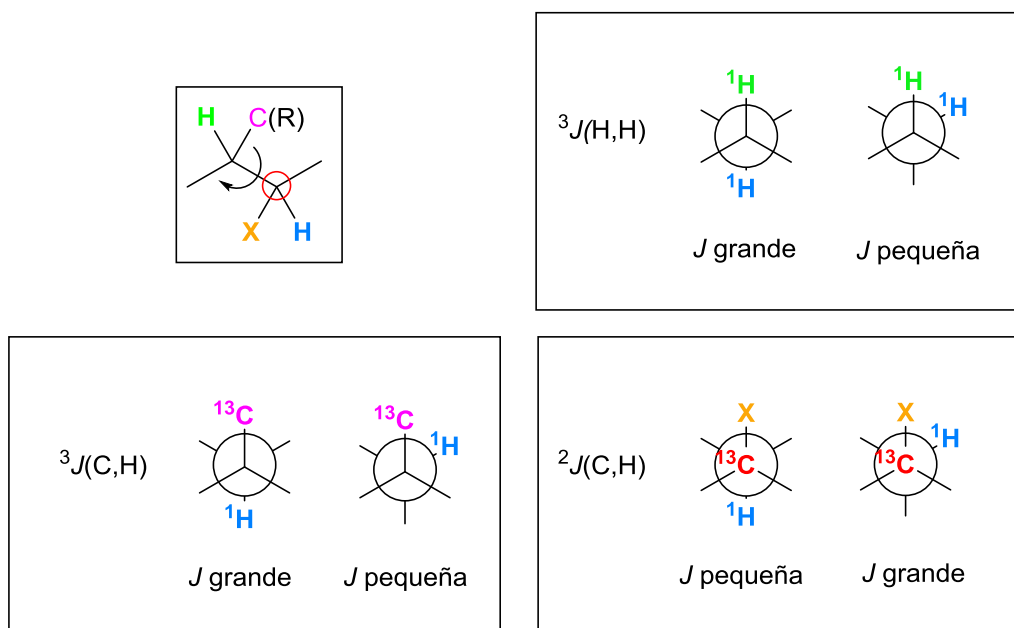


Figura 12. Constantes de acoplamiento $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ y su dependencia con el ángulo diedro.

El análisis configuracional basado en las constantes de acoplamiento supone que las conformaciones en torno a un enlace se pueden representar considerando solamente tres rotámeros o conformeros alternados. Esto suele ser así para muchos compuestos de cadena lineal con sustituyentes a lo largo de ella en donde, a no ser que los sustituyentes sean muy voluminosos o que existan interacciones intramoleculares (por ejemplo enlaces de hidrógeno), los rotámeros alternados *gauche* y *anti* son los que están presentes. Murata y col. proponen que cuando se produce una desviación de más de 10° en uno de estos rotámeros, las constantes de acoplamiento no pueden ser clasificadas correctamente.

El conjunto de valores de $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ en torno a un enlace permite diferenciar estos rotámeros alternados presentes para cada enlace de entre los 6 posibles, 3 para cada una de las dos configuraciones relativas, permitiendo establecer así la relación entre los dos centros quirales.

En las tablas 3 y 4 se representan las dos posibles configuraciones relativas para un fragmento 1,2-disustituido y las seis posibles conformaciones alternadas.

Tabla 3. Rotámeros alternados para un sistema 1,2-disustituído en disposición *sin*, y dependencia de $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro.

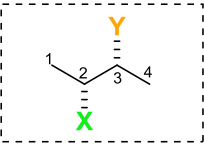
				
1,2 <i>sin</i>		I	II	III
	$^3J(\text{H}_2, \text{H}_3)$	pequeña	grande	pequeña
	$^3J(\text{C}_1, \text{H}_3)$	pequeña	pequeña	grande
	$^3J(\text{C}_4, \text{H}_2)$	pequeña	pequeña	grande
X= Me Y= OR	$^3J(\text{CX}, \text{H}_3)$	grande	pequeña	pequeña
	$^2J(\text{C}_3, \text{H}_2)$	pequeña	grande	grande
X= OR Y= OR	$^2J(\text{C}_2, \text{H}_3)$	pequeña	grande	grande
	$^2J(\text{C}_3, \text{H}_2)$	pequeña	grande	grande

Tabla 4. Rotámeros alternados para un sistema 1,2-disustituído en disposición *anti*, y dependencia de $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro.

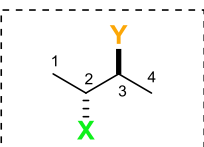
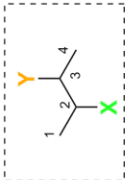
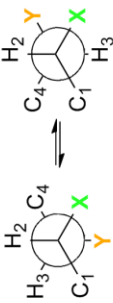

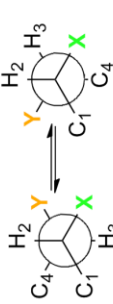
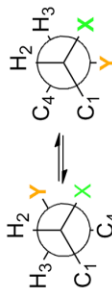

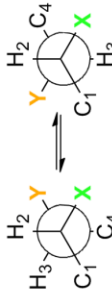
				
1,2 <i>anti</i>		IV	V	VI
	$^3J(\text{H}_2, \text{H}_3)$	pequeña	pequeña	grande
	$^3J(\text{C}_1, \text{H}_3)$	pequeña	grande	pequeña
	$^3J(\text{C}_4, \text{H}_2)$	grande	pequeña	pequeña
X= Me Y= OR	$^3J(\text{CX}, \text{H}_3)$	grande	pequeña	pequeña
	$^2J(\text{C}_3, \text{H}_2)$	grande	pequeña	grande
X= OR Y= OR	$^2J(\text{C}_2, \text{H}_3)$	pequeña	grande	grande
	$^2J(\text{C}_3, \text{H}_2)$	grande	pequeña	grande

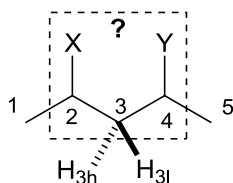
Tabla 5. Valores esperados de $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ en un sistema 1,2-disustituido, con un equilibrio conformacional entre dos formas alternadas.

				
		I+II	II+III	I+III
	$^3J(\text{H2,H3})$			
	$^3J(\text{C1,H3})$	mediana	mediana	pequeña
	$^3J(\text{C4,H2})$	pequeña	mediana	mediana
	$^3J(\text{CX,H3})$	mediana	pequeña	mediana
	$^2J(\text{C3,H2})$	mediana	grande	mediana
	$^2J(\text{C2,H3})$	mediana	grande	mediana
	$^2J(\text{C3,H2})$	mediana	grande	mediana
		IV+V	IV+VI	V+VI
	$^3J(\text{H2,H3})$			
	$^3J(\text{C1,H3})$	pequeña	mediana	mediana
	$^3J(\text{H2,C4})$	mediana	pequeña	pequeña
<p>X= Me, Y= OR</p> <p>X= OR Y= OR</p> <p>X= Me, Y= OR</p> <p>X= OR Y= OR</p>	$^3J(\text{CX,H3})$	mediana	mediana	pequeña
	$^2J(\text{C3,H2})$	mediana	grande	mediana
	$^2J(\text{C2,H3})$	mediana	grande	grande
	$^2J(\text{C3,H2})$	mediana	grande	mediana

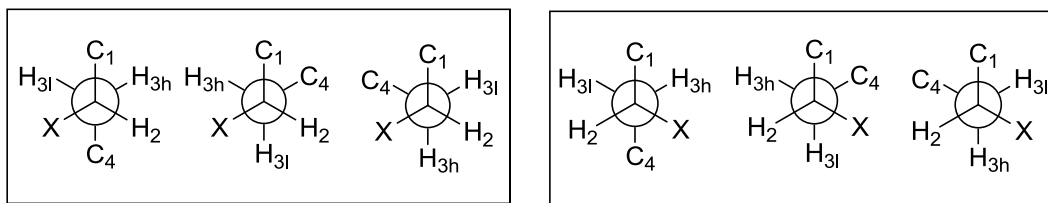
Cada rotámero presenta una colección de valores diferentes para las constantes, excepto cuando la disposición entre H2 y H3 es antiperiplanar (**II** y **VI** en las tablas 3 y 4), en cuyo caso sería necesario disponer de datos de NOE adicionales.

Cuando alguna de las constantes de acoplamiento presenta un valor mediano hay que pensar en la posibilidad de un equilibrio entre dos o tres confórmeros alternados. En la tabla 5 se recogen los valores esperados de las constantes de acoplamiento para cada uno de los posibles equilibrios entre dos formas alternadas en un sistema butano 2,3-disustituido. Si el conjunto de $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ coincide con alguna de estas situaciones todavía podremos determinar inequívocamente la configuración relativa de los dos centros asimétricos, a excepción de que exista un equilibrio entre los confórmeros **I** y **III** ó **IV** y **V**, ya que el conjunto de valores es idéntico. Estos casos, sin embargo, son poco probables en productos naturales, ya que en los dos confórmeros en equilibrio todos los sustituyentes de C2 y de C3 están agrupados hacia un mismo lado de la molécula. En el caso de que todas las constantes de acoplamiento presenten valores medianos, hay que pensar en la existencia de un equilibrio de los tres confórmeros con poblaciones comparables, en cuyo caso ***no se podría determinar la configuración relativa***.

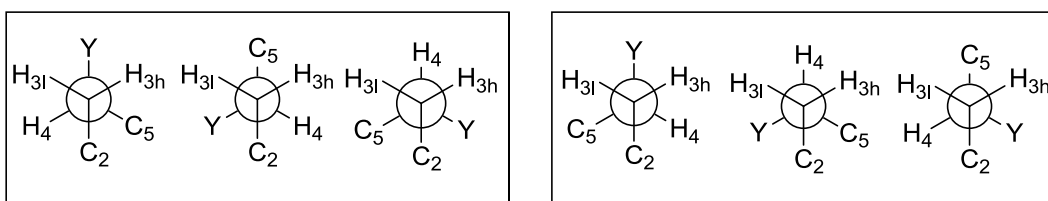
Este análisis se puede extender a sistemas 1,3-disustituidos (disposición relativa), siempre que los dos protones del grupo metileno intermedio sean diastereotópicos y estén perfectamente diferenciados en el espectro de RMN de protón. Así, se aplica esta metodología para cada uno de los dos enlaces C2-C3 y C3-C4 determinando la posición relativa de los protones diastereotópicos con los sustituyentes. Para diferenciar los dos protones metilénicos, se utiliza H_l para nombrar al protón que aparece a mayor desplazamiento químico (más a la izquierda en un espectro de RMN ^1H), y H_h al que lo hace a menor desplazamiento químico (más a la derecha en un espectro de RMN ^1H). Al unir los dos fragmentos, obtendremos la disposición relativa de los dos sustituyentes en el espacio (ver esquema 5):



1º) Posibles confórmeros en torno al enlace C2-C3:



2º) Posibles confórmeros en torno al enlace C3-C4:



3º) Unión de ambos fragmentos



Configuración relativa entre C2 y C4

Esquema 5. Estrategia para el estudio de un sistema de dos carbonos metínicos separados por un metileno. Los dos protones diastereotópicos se han nombrado H_{3l} (protón que aparece a mayor desplazamiento químico) y H_{3h} (protón que aparece a menor desplazamiento químico).

Murata y col. propusieron esta estrategia para sistemas donde los sustituyentes de la cadena carbonada flexible son grupos alquilo pequeños (metilo, etilo), y/o oxigenados (metoxilo, hidroxilo), para los que establecieron la siguiente clasificación de los valores de las constantes de acoplamiento $^3J(H,H)$ y $^{2,3}J(C,H)$ (ver tabla 6):

Tabla 6. Intervalos de valores (en Hz) de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares para sistemas sin sustituyentes oxigenados, con un sustituyente oxigenado o con dos sustituyentes oxigenados. Tabla adaptada de referencia 27a.

Nº de oxígenos	$^3J(\text{H,H})$		$^3J(\text{C,H})$		$^2J(\text{C,H})$	
	grande	pequeña	grande	pequeña	pequeña	grande
ninguno	9-12	2-4	6-8	1-3	*	*
mono	8-11	1-4	6-8	1-3	0 a -2	-5 a -7
di	7-10	0-3	5-7	1-3	0 a 2	-4 a -6

*Los valores de $^2J(\text{C,H})$ no presentan dependencia con el ángulo diedro.

Aunque originalmente el método de Murata se desarrolló para compuestos acíclicos polioxigenados, a lo largo de los años su uso se ha ido extendiendo a otros productos naturales, incluyendo macrociclos. La aplicación de esta metodología a diferentes compuestos naturales desde su concepción hasta el año 2007 fue revisada por Gomez-Paloma y col.^{27b} y más recientemente por Parella y col.²¹

1.4. Métodos computacionales

Durante la última década, el campo de la química cuántica ha demostrado un aumento potencial para resolver problemas químicos, debido a la capacidad de cálculo de los ordenadores y al desarrollo paralelo de software más sencillo para el usuario. Los métodos basados en la química computacional se pueden emplear para el cálculo de propiedades espectroscópicas y una predicción eficaz de espectros de UV, IR, CD y RMN. Para ello, se diferencian dos grandes áreas: la *mecánica molecular* y la *teoría de estructura electrónica*.²⁸

La primera de ellas utiliza las leyes de la física clásica y se pueden distinguir diferentes métodos en función del campo de fuerzas que utilice. Un campo de fuerzas es un conjunto de ecuaciones que define cómo varía la energía potencial de una molécula con la posición de los átomos que la constituyen. Cada campo contiene una serie de “tipo de átomos” que definen las características de un elemento dentro de un contexto específico. Además, cada campo posee un conjunto de parámetros que ajustan las ecuaciones y los tipos de átomos a los datos experimentales.

Los cálculos de mecánica molecular son poco costosos desde el punto de vista computacional, de manera que pueden aplicarse a sistemas con miles de átomos. Sin embargo presentan una serie de limitaciones, entre otras, no tienen en cuenta los electrones de la molécula, por lo que la predicción de parámetros espectroscópicos no puede llevarse a cabo por este método.

Por otro lado, los métodos de *estructura electrónica* utilizan las leyes de la mecánica cuántica como base de sus cálculos y se pueden agrupar en tres tipos:

28. (a) Foreman, J.B.; Frisch, A.E. “*Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*”. 2^a ed, Gaussian Inc., Pittsburgh, **1996**. (b) Lewars, E.G. *Computational Chemistry*. Springer Science Bussines Media B.V. **2011**.

- Métodos *semiempíricos*. Utilizan parámetros derivados de datos experimentales con el fin de simplificar la ecuación de Schrödinger.
- Métodos *ab initio*. No utilizan parámetros experimentales, sino que se basan en la ecuación de Schrödinger y los valores de un pequeño número de constantes físicas (velocidad de la luz, constante de Planck, masas y cargas de electrones y núcleos) para llevar a cabo los cálculos.
- Métodos de *Funcionales de Densidad* (DFT). Son muy similares a los métodos *ab initio*. Requieren la misma cantidad de computación e incluyen los efectos de la *correlación de electrones* (el hecho de que los electrones en un sistema molecular se vean afectados por los movimientos de los electrones vecinos, intentando mantenerse alejados de éstos).

Estos métodos se pueden emplear, por ejemplo, en la determinación de la configuración relativa mediante la predicción de propiedades espectroscópicas de RMN, tanto de desplazamientos químicos de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, como de las constantes de acoplamiento (ver apartado 1.5). Poniendo como ejemplo el cálculo de desplazamientos químicos de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, se puede establecer un protocolo para su obtención de forma teórica, para posteriormente compararlo con los resultados experimentales. Dicho protocolo consta de seis pasos fundamentales:²⁹

a) Construcción de un modelo molecular

Lo más habitual para moléculas pequeñas es construir un modelo en 2D mediante un software químico (ACD/Chem Sketch, ISISDraw, ChemDraw son algunos ejemplos) y convertirlo en un modelo tridimensional que contenga la posición relativa de los átomos de la molécula con respecto a las coordenadas cartesianas.

b) Búsqueda conformacional

A diferencia de los sistemas rígidos, las moléculas flexibles pueden existir en más de una conformación. El cambio entre conformeros, resultado de la variación del ángulo diedro a través de enlaces sencillos, se corresponde a diferentes puntos en la superficie de energía potencial. Aquellos puntos de energía potencial que coincidan con un mínimo local, representan las diferentes conformaciones adoptadas por la molécula. Como las propiedades espectroscópicas dependen de la geometría de la molécula, los cálculos que se realicen tienen que tener en cuenta todos los mínimos locales de energía ya que cada conformero tendrá un peso específico en las propiedades espectroscópicas globales.

La búsqueda conformacional y el análisis de la estabilidad relativa de los diferentes conformeros es necesaria para obtener resultados significativos en los pasos siguientes.

29. (a) Fattorusso, E.; Gerwick, W.H.; Tagliatela-Scafati, O.(eds). “*Handbook of Marine Natural Products*”. SpringerScience Business Media, **2012**. (b) Willoughby, P.H.; Jansma, M.J.; Hoyer, T.T. *Nature protocols*, **2014**, 9, 643-660.

c) Optimización geométrica preliminar de todos los conformeros significativos de cada diastereoisómero

Para poder llevar a cabo la optimización, se pueden emplear métodos semiempíricos, que combinan la ecuación de Schrödinger con algunos parámetros experimentales para simplificar el cálculo. Los métodos más populares empleados para compuestos orgánicos son AM1 y PM3. Los métodos semiempíricos presentan la ventaja de que el tiempo de cálculo es menor que en los métodos DFT, pero no siempre predicen correctamente las propiedades moleculares. Por ello, se suelen emplear como paso previo para agilizar el tiempo de cálculo cuando posteriormente se utilicen métodos DFT. Hoy en día, debido al desarrollo de ordenadores más potentes, este paso se puede obviar y realizar directamente la optimización a un nivel teórico superior.

d) Optimización final de todos los conformeros por un método ab initio o DFT

Las propiedades moleculares se calculan resolviendo la ecuación de Schrödinger:

$$H \Psi = E$$

donde H es el operador hamiltoniano, Ψ es la función de onda y E es la energía. La función de onda es una función matemática que representa la probabilidad de encontrar un electrón en el espacio, y el operador hamiltoniano permite calcular la energía de dicho electrón.

La ecuación de Schrödinger sólo puede resolverse de forma exacta en algunos casos (oscilador armónico, partícula en una caja), por lo que se deben emplear aproximaciones matemáticas. El punto de partida de las teorías cuánticas es la aproximación de Born-Openheimer, que considera los núcleos fijos en el espacio y el movimiento de los electrones independiente de dichos núcleos. Así, el operador hamiltoniano se puede expresar como:

$$H = \sum_i^{electrones} \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_i^{nucleos} \sum_j^{electrones} \frac{Z_i}{r_{ij}} - \sum_{i>j}^{electrones} \sum \frac{1}{r_{ij}}$$

donde el primer término es la energía cinética de los electrones, el segundo la atracción de los electrones por el núcleo y el tercero la repulsión entre electrones (correlación).

Una de las aproximaciones más empleadas es la de Hartree-Fock (HF), que considera la repulsión entre electrones como una media y no considera la correlación, lo que representa una limitación para esta teoría (considerar el efecto de correlación generalmente mejora la precisión de las energías calculadas y la predicción de los parámetros de RMN).

En la última década, otra aproximación que ha venido cobrando protagonismo ha sido la teoría de funcionales de densidad (DFT), que considera que la energía de la molécula se puede determinar a partir de la densidad electrónica en lugar de emplear la función de onda. La densidad electrónica se expresa como una combinación lineal de funciones base (con una forma matemática similar a los orbitales HF), con las que se forma un determinante, obteniendo los orbitales Kohn-Sham. A partir de la densidad electrónica de esos orbitales, la energía se calcula aplicando un funcional de densidad. Los funcionales de densidad más utilizados son los denominados B3LYP (funcional de tres parámetros estilo Becke, usando el funcional de correlación de Lee, Yang, Parr) y MPW1PW91 (funcional de Perdew-Wang, modificado por Adamo y Barone). Como ya se ha mencionado anteriormente, los métodos DFT tienen en cuenta la correlación entre electrones, por lo que proporcionan mejor resultados en los cálculos de energía que los métodos HF.

Cabe destacar que, independientemente de la teoría de mecánica cuántica que se emplee, la elección de un conjunto base adecuado es importante para la predicción de las propiedades moleculares. El conjunto base consiste en una representación matemática de los orbitales de la molécula y restringe el movimiento de los electrones en un determinado espacio. Debe ser lo suficientemente grande como para tener en cuenta la correlación entre electrones y la distribución de carga en la molécula, pero lo suficientemente pequeño para poder ser aplicado a la molécula que se está estudiando. En la tabla 7 se presentan los conjuntos base más utilizados con una breve descripción de cada uno de ellos:

Tabla 7. Conjuntos base más empleados y características de cada uno. Tabla adaptada de referencia 28a.

STO-3G	Conjunto base mínimo. Resultados cualitativos
3-21G	Representa los orbitales de forma más precisa que el anterior. Se emplea cuando 6-31G(d) supone demasiado gasto de tiempo
6-31G (d)	Añade funciones de polarización para átomos pesados. El más empleado para moléculas medianas-grandes
6-31G (d,p)	Añade funciones de polarización para los átomos de hidrógeno. Se emplea cuando el hidrógeno es el átomo de interés (por ejemplo para calcular energías de enlace) o para cálculos precisos de energía
6-31+G(2d,p)	Añade dos funciones de polarización para átomos pesados y una para átomos de hidrógeno. Se emplea para cálculos de parámetros de RMN

Como resumen de todo lo expuesto anteriormente, destacar como idea principal que *cada par de (método teórico + conjunto base) representa una aproximación diferente a la ecuación de Schrödinger.*

e) Cálculo de los desplazamientos de RMN de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ al mismo nivel teórico que la optimización de las estructuras

Se han utilizado diferentes aproximaciones para calcular los desplazamientos químicos, tales como IGLO, LORG o CSGT, pero el más empleado es GIAO (gauge including atomic orbital), válido tanto para la teoría HF como para DFT.³⁰ De los diferentes métodos que se han empleado a lo largo de los años, se ha visto que el método DFT es una buena solución de compromiso entre la precisión de los resultados obtenidos y un razonable tiempo de cálculo.

Los funcionales más utilizados para el cálculo de parámetros de RMN son B3LYP, MPW1PW91 y PBEPBE (funcional de Perdew, Burke y Ernzerhof), y como conjunto base 6-31G(d) ó 6-31G(d,p), dependiendo del tamaño de la molécula de estudio.³¹

f) Obtención de resultados y comparación con los datos experimentales

Estrictamente, lo que se calcula utilizando los métodos de química cuántica es el tensor de apantallamiento y no directamente el desplazamiento químico. Para ello, se calcula el tensor de apantallamiento del tetrametilsilano (TMS) al mismo nivel de cálculo que la molécula de estudio y se emplea como referencia. Para poder comparar los resultados, hay que tener en cuenta que el valor de los desplazamientos químicos experimentales son el resultado de la contribución de todos los conformeros posibles:

$$\delta_{\text{exp}} = \delta_i p_i + \delta_j p_j$$

donde p_i es la fracción de población de N_i moléculas en una determinada conformación y δ_i su desplazamiento químico. Lo mismo se aplicaría para el número de moléculas j . El número de moléculas presente en una determinada conformación depende de su energía. La proporción entre el número de conformeros N_i con energía E_i y el número de conformeros N_j con energía E_j viene dado por la distribución de Boltzmann:

$$\frac{N_i}{N_j} = e^{-(E_i - E_j)/k_b T}$$

donde k_b es la constante de Boltzmann (1.38066×10^{-23} J/K) y T es la temperatura. Siguiendo dicha ecuación, dos conformeros que difieran en 3 kcal/mol (≈ 10 kJ/mol) presentan una proporción de 99:1. Por ello, cualquier conformero cuya energía con respecto al mínimo sea de 3 kcal/mol o superior no contribuiría de forma efectiva al desplazamiento químico y se podría obviar en los cálculos computacionales.^{29a}

30. Lodewyk, M.W.; Siebert, M.R. Tantillo, D.J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1839-1862.

31. (a) Wiberg, K.B. *J. Comp. Chem.* **1999**, *20*, 1299-1303. (b) Cimino, P.; Gomez-Paloma, L.; Duca, D.; Ricio, R.; Bifulco, G. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, S26-S33.

Teniendo en cuenta este hecho, la media de los valores de δ calculados para cada conformero deben ir ponderados en función del promedio de la distribución de Boltzmann.³²

1.5. El método de Murata extendido.

La metodología de Murata presenta varias limitaciones importantes: por un lado, la dificultad para clasificar en ocasiones las constantes en grandes o pequeñas a falta de valores experimentales o reglas empíricas que tengan en cuenta la electronegatividad de los sustituyentes, y por otro, asume que sólo las conformaciones alternadas están presentes en disolución. Estos hechos hicieron que Gomez-Paloma y col. propusieran obtener las constantes de acoplamiento teóricas para los seis rotámeros alternados posibles entorno a un enlace, tres para cada uno de los dos posibles isómeros, mediante métodos computacionales basados en cálculos DFT y compararlos con las constantes experimentales medidas mediante RMN, considerando cada par de centros estereogénicos independientes entre sí para dicho cálculo.³³ Esto es especialmente útil cuando se trabaja con sistemas que no han sido previamente estudiados, y sobre los que no conocemos los valores de las constantes de acoplamiento que se deberían obtener.

La aplicación de los cálculos computacionales a la predicción de constantes de acoplamiento espín-espín ha sido más tardía que el otro parámetro de RMN, los desplazamientos químicos (ver apartado 1.4). Los métodos DFT con conjuntos base Gaussian de alta calidad, proporcionan buenos cálculos de J a un coste computacional moderado. Como en el caso del cálculo de los desplazamientos químicos, habría que realizar una optimización geométrica previa a la obtención de las constantes de acoplamiento. En general, para moléculas pequeñas, la optimización de la geometría con métodos DFT con los funcionales B3LYP ó MPW1PW91 y el conjunto base 6-31G(d) es adecuado, suponiendo un buen compromiso entre coste computacional y la exactitud.

Así, por un lado, se dispondrá de un conjunto de valores de constantes calculadas teóricamente que ayudará a clasificar las constantes experimentales (método de Murata), y por otro, el conjunto de constantes del rotámero que más se aproxime a las experimentales nos indicará, si lo hay, el conformero mayoritario en torno a cada enlace y, consecuentemente, la configuración relativa de los centros (extensión del método de Murata). Esta situación será más compleja si existe un equilibrio conformacional entre varios conformeros, desviándose los valores experimentales de los teóricos.

32. (a) Rodriguez, J.; Nieto, R.M.; Jimenez, C.; Blanco, M.; Valeriote, F.A.; Crews, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 464-467. (b) Marell, D. J.; Edmond, S. J.; Kulshrestha, A.; Hoye, T. R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 752-758.

33. (a) Cimino, P.; Bifulco, G.; Evidente, A.; Abouzeid, M.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2779-2782. (b) Riccio, R.; Bifulco, G.; Bassarello, C.; Cimino, P.; Gomez-Paloma, L. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 295-308. (c) Bifulco, G.; Bassarello, C.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1025-1028.

CAPÍTULO 2
INTERVALO DE LAS CONSTANTES DE
ACOPLAMIENTO HOMONUCLEARES Y
HETERONUCLEARES EN SISTEMAS
NITROGENADOS

2. Intervalo de las constantes de acoplamiento homonucleares y heteronucleares en sistemas nitrogenados

2.1. Antecedentes

Como ya se comentó en la introducción, Murata y col. resolvieron el problema de la determinación de la estereoquímica relativa de carbonos metínicos con sustituyentes alcoxi o hidroxilo en sistemas acíclicos basándose en el análisis de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de los centros quirales involucrados. Esta aproximación es ampliamente utilizada y se considera junto con el estudio de los datos de NOE como un estándar en el análisis estructural orgánico.^{27a}

Esta estrategia, conocida como metodología de Murata o análisis configuracional basado en las constantes de acoplamiento (“JBCA”, sus siglas en inglés) tiene en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento homonucleares y heteronucleares $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ en función de curvas tipo Karplus. Hoy en día se conocen muy bien estas curvas en función del ángulo diedro para sustituyentes oxigenados (ver tabla 6 y figura 13), pero no existen estudios exhaustivos de los intervalos que rigen las constantes de acoplamiento para otro tipo de sustituyentes que puedan estar unidos a los carbonos quirales del fragmento acíclico del que se pretende conocer la estereoquímica relativa.

Tabla 6. Intervalos de valores (en Hz) de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares para sistemas sin sustituyentes oxigenados, con un sustituyente oxigenado o con dos sustituyentes oxigenados. Tabla adaptada de referencia 27a.

Nº de oxígenos	$^3J(\text{H,H})$		$^3J(\text{C,H})$		$^2J(\text{C,H})$	
	grande	pequeña	grande	pequeña	pequeña	grande
ninguno	9-12	2-4	6-8	1-3	*	*
mono	8-11	1-4	6-8	1-3	0 a -2	-5 a -7
di	7-10	0-3	5-7	1-3	0 a 2	-4 a -6

*Los valores de $^2J(\text{C,H})$ no presentan dependencia con el ángulo diedro.

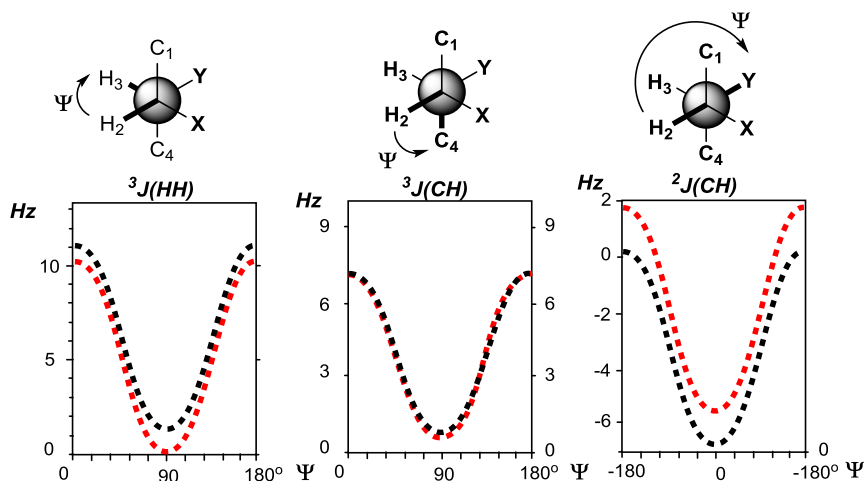


Figura 13. Representación en forma de curvas tipo Karplus de los valores mostrados en la tabla 6 para el caso de sistemas con un sustituyente oxigenado (representado en negro) o con dos sustituyentes oxigenados (representado en rojo).

Es difícil hacer un estudio experimental pormenorizado de fragmentos acíclicos, ya que no se puede conocer *a priori* de forma fácil cual o cuales van a ser los conformeros mayoritarios que puedan dar lugar a un conjunto previsto de constantes de acoplamiento. Parece obvio, por lo tanto, que modelos rígidos con ángulos diedros más fácilmente previsibles serían los más adecuados para hacer una valoración de las constantes de acoplamiento a dos y tres enlaces.

En este sentido, Serianni y col. realizaron estudios sobre aldopiranosidos de metilo,³⁴ como los mostrados en la figura 14, de los cuales se obtuvieron valores experimentales de $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$, y se observaron los efectos de los ángulos diedros, la sustitución presente en los carbonos acoplados y las relaciones entre la estructura del anillo y su configuración.

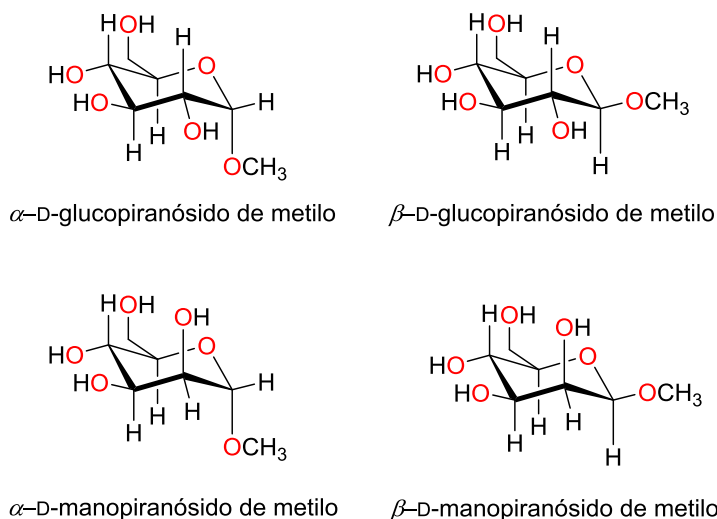


Figura 14. Ejemplos de aldopiranosidos de metilo estudiados por Serianni y col.

34. Podlaseck, C. A.; Wu, J.; Stripe, W. A.; Bondo, P. B.; Serianni, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8635-8644.

De forma análoga a los estudios de Serianni, Carreira y col. realizaron un estudio para determinar los valores de referencia para las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares para derivados 1,2-diclorados.³⁵ En dicho trabajo ya se constató que existían dos diferencias significativas entre el modelo diclorado experimental y los sistemas dioxigenados de Murata^{27a} (ver tabla 6): por ejemplo, para el compuesto de la figura 15, el valor obtenido para $^2J(\text{C3},\text{H2})$ (+3.6 Hz), es mayor que el valor para el sistema dioxigenado (0-2 Hz), mientras que para $^3J(\text{C1},\text{H3})$, el valor obtenido (+4.7 Hz) es menor que el equivalente en el derivado dioxigenado (5-7 Hz).

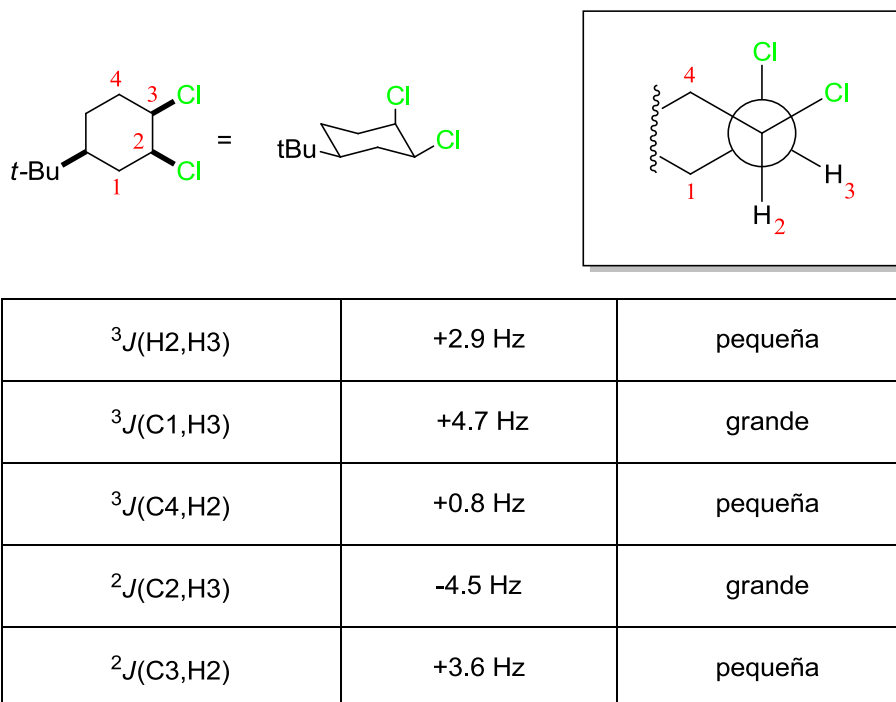


Figura 15. Constantes de acoplamiento para el modelo sintetizado por Carreira y col. Los términos pequeña o grande siguen la nomenclatura del sistema dioxigenado correspondiente de Murata y col. Figura adaptada de referencia 35.

Sin embargo, este estudio no está tan extendido en el caso de sustituyentes nitrogenados.^{27b} Existen estudios previos sobre nucleósidos³⁶ que sugieren que un cambio en la sustitución de un oxígeno por un nitrógeno afecta al valor de la constante de acoplamiento a dos enlaces, según dicha sustitución se produzca en el carbono acoplado o en el carbono que soporta el protón acoplado.

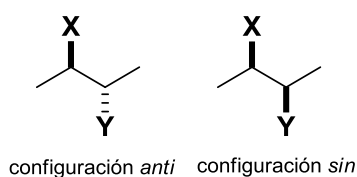
35. Nilewski, C.; Geisser, R. W.; Ebert, M.O.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15866-15876.

36. (a) Podlaseck, C.A.; Stripe, A.; Carmichael, I.; Shang, B.B.; Serianni, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1413-1425. (b) Bandyopadhyay, T.; Wu, J.; Stripe, W.A.; Carmichael, I.; Serianni, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1737-1744.

2.2. Objetivos

Teniendo en cuenta estos antecedentes se plantea como objetivo general para este capítulo el establecimiento de los intervalos de valores de las constantes homo y heteronucleares y su posible correspondencia con curvas tipo Karplus para sistemas 1,2-dimetínicos con sustituyentes nitrogenados. Para ello, se proponen los siguientes objetivos específicos:

a) Establecer de forma teórica dichos intervalos mediante estudios computacionales sobre modelos 1,2-disustituídos sencillos (ver figura 16):



X, Y= Cl, O, N.

Figura 16. Representación genérica de modelos computacionales sencillos 1,2-disustituídos.

b) Comprobar si los valores experimentales de constantes de acoplamiento obtenidas para modelos rígidos se ajustan a los intervalos calculados teóricamente. Para ello se plantea el diseño, síntesis y estudio estructural de modelos con nitrógeno y oxígeno en su estructura, con conformaciones cuyos ángulos diedros aproximados pueden establecerse de una forma sencilla.

2.3. Cálculo teórico de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares mediante modelos computacionales para sistemas 1,2-disustituidos

Se quiere conocer si los valores de $^2J(\text{C,H})$, $^3J(\text{C,H})$ y $^3J(\text{H,H})$ pueden ser calculados computacionalmente mediante modelos teóricos sencillos, que puedan relacionar ángulos diedros y constantes de acoplamiento. Para ello, se propone como metodología un estudio sistemático para cada modelo teórico, que implica los siguientes pasos (se toma como ejemplo el modelo Cl-Cl *anti* del apartado 2.3.3.1 para dicha explicación):

- Construcción del modelo con un software de representación molecular. El que se utilizó en nuestro caso fue ChemDraw.³⁷ Convertir el modelo 2D a 3D con el programa Chem3D y producir un fichero con extensión “.mol2”.
- Importación del fichero “.mol2” a fichero Gaussian mediante el software de visualización Gaussview.³⁸ En este paso se comprueba que las configuraciones *anti* o *sin* son correctas.
- Una vez se tiene el modelo de partida, se va variando el ángulo diedro formado por los dos heteroátomos de 30 en 30 grados. De esta manera se obtienen todas las posibilidades para los ángulos diedros Cl-C2-C3-C4 y X-C2-C3-Y y todos los conformeros desde -180° hasta 180° (ver figura 17):

37. ChemBioDraw ultra. Versión 12.0.2.1076. © Cambrigde Soft 1986-2010.

38. Gaussian 09. Revision A.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009. GaussView 5.0.8.

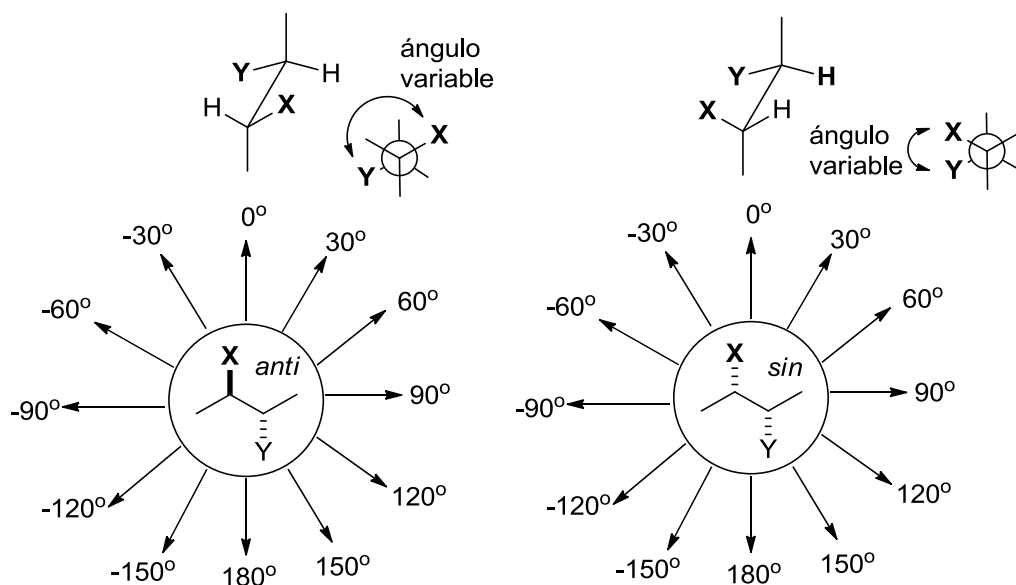
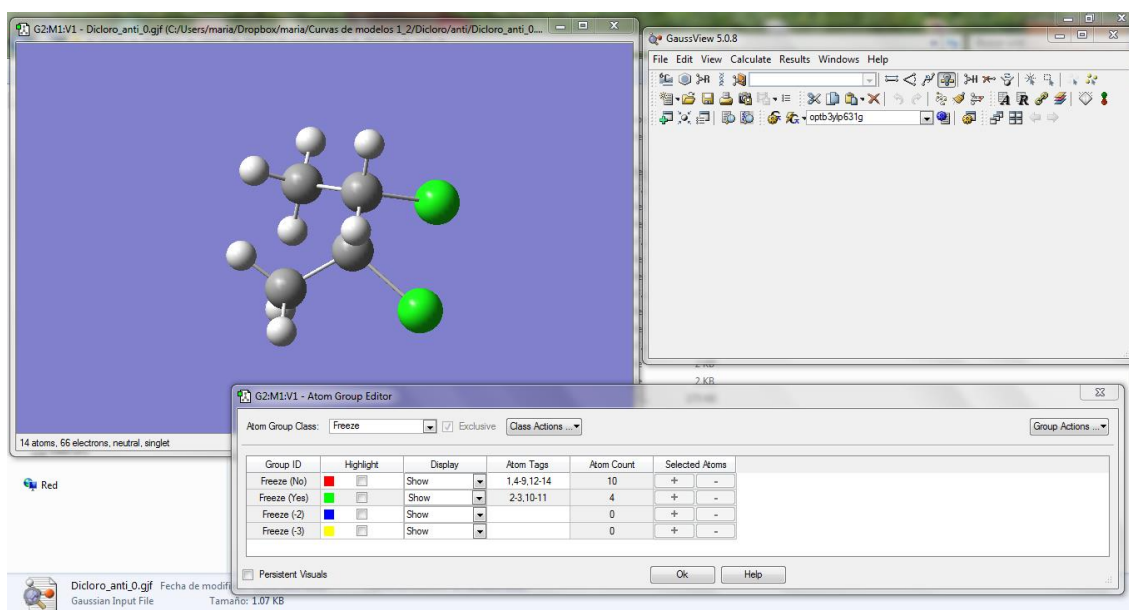
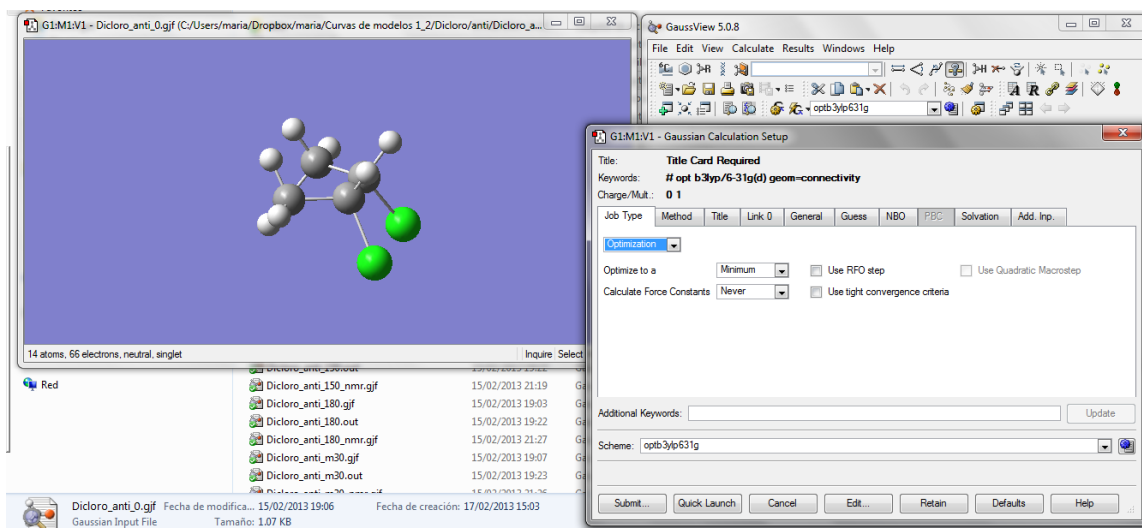


Figura 17. Variación del ángulo diedro de 30 en 30° para la obtención de los conformeros posibles para las configuraciones *anti* y *sin*. X, Y= Cl, O, N.

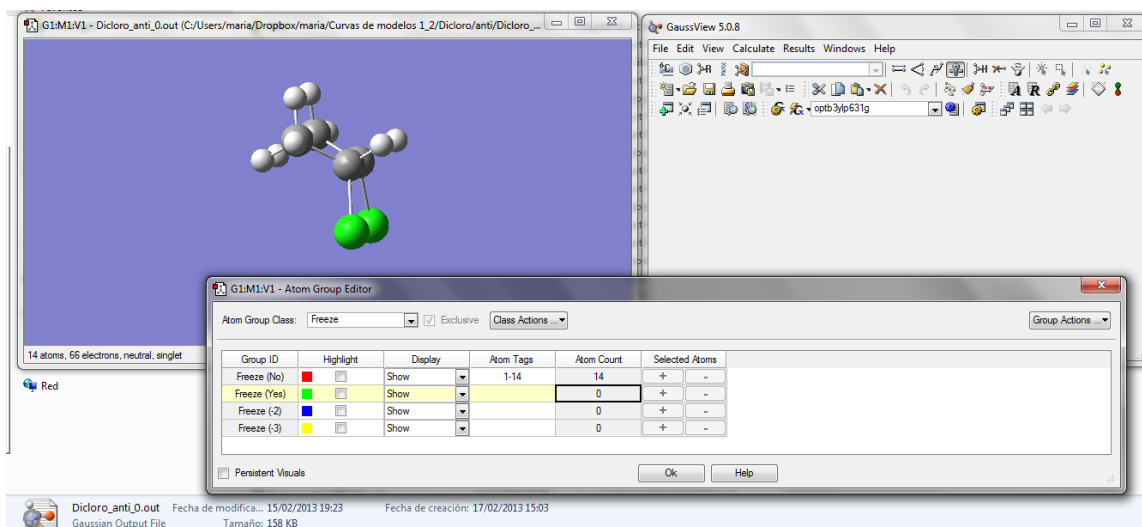
- Se fija el ángulo de interés empleando el “atom group editor”. En él se marcan los átomos cuyo ángulo se quiere fijar o “congelar” (agrupados en el apartado “freeze (yes)”).



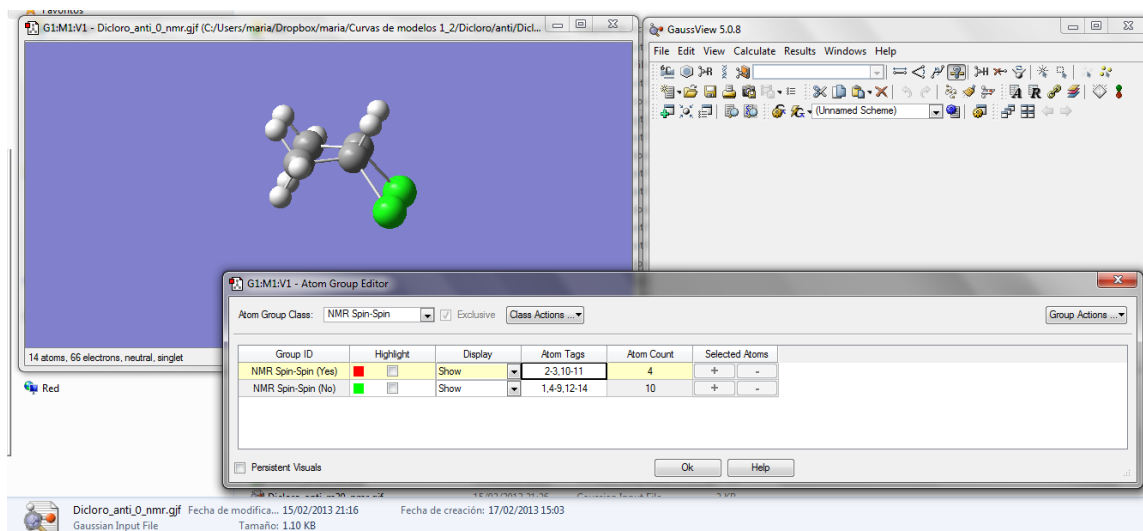
- Se minimiza el conformero con el ángulo fijado, empleando el funcional B3LYP y como conjunto base 6-31G(d), para cada uno de los conformeros.



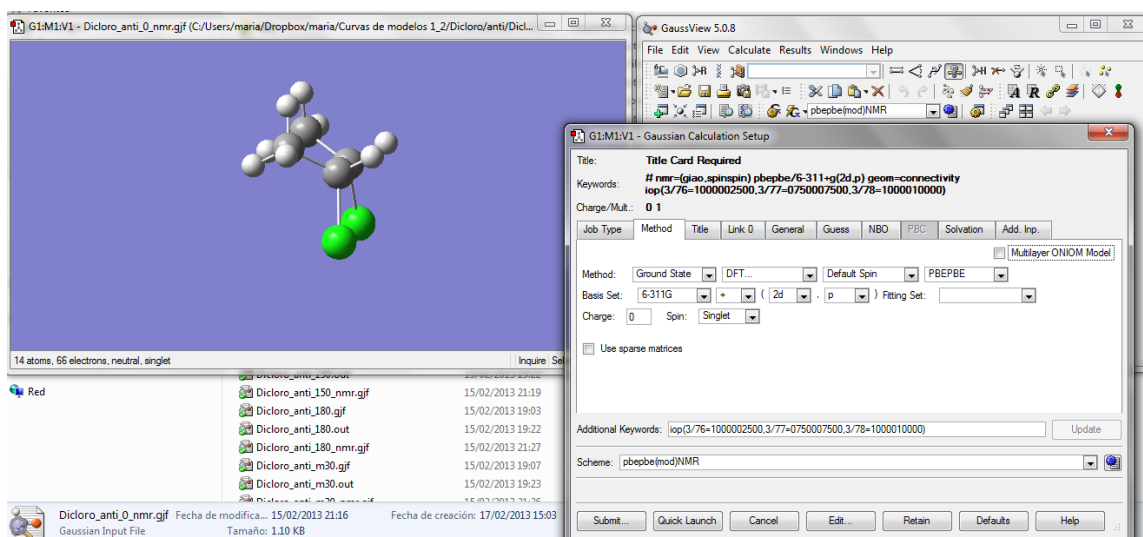
- Una vez que se genera el archivo de energía con extensión “.out”, se abre dicho archivo y en él se eliminan los átomos fijados previamente (los que habían sido marcados como “freeze (yes)”) con el fin de que en el último paso se contabilicen también en el cálculo de las constantes de acoplamiento.



- Para que el cálculo de constantes de acoplamiento no utilice tanto tiempo de computación, se seleccionan aquellos átomos implicados en las constantes de interés en la opción edit/atom groups/nmr spin-spin (sólo en el caso del modelo Cl-Cl, para el resto de modelos se contabilizan todos los átomos para el cálculo de J).



- Por último se realiza el cálculo de las constantes $^2J(\text{C,H})$, $^3J(\text{C,H})$ y $^3J(\text{H,H})$, empleando el funcional PBEPBE y como conjunto base 6-311+G(2d,p)³⁹ para los modelos Cl-Cl. Para los modelos con oxígeno y nitrógeno, se emplea el funcional anterior y también el funcional desarrollado por Serianni y col., una combinación del B3LYP con un conjunto base extendido [5s2p1d|3s1p], que es una contracción del [9s5p1d|5s1p]⁴⁰ (ver ejemplo de archivo de entrada en el apéndice 1).



39. Richter, W.E.; Pontes, R.M.; Abiko, L.A.; Gauza, G.F.; Basso, E.A. *Comp. Theor. Chem.* **2012**, 1001, 7-14.

40. Stenutz, R.; Carmichael, I.; Widmalm, G.; Serianni, A. S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 949-958.

- Se genera un archivo de salida “nmr.out” de donde se extraen $^2J(\text{C,H})$, $^3J(\text{C,H})$ y $^3J(\text{H,H})$ para cada submodelo (ver ejemplo de archivo de salida en apéndice 1), teniendo en cuenta que:

- $^2J(\text{C,H})$ y $^3J(\text{C,H})$ se extraen como el acoplamiento total (“total spin coupling J ” en el archivo de salida de Gaussian).
- $^3J(\text{H,H})$ se extrae como la contribución del término de contacto de Fermi a la constante de acoplamiento (“Fermi contact contribution to J ” en el archivo de salida de Gaussian). En los estudios realizados por Rablen y Bally⁴¹ se demostró que los cálculos en los que se tiene en cuenta sólo el contacto de Fermi daban lugar a predicciones más precisas de la constante de acoplamiento que cuando se tienen en cuenta los cuatro términos que contribuyen a $^3J(\text{H,H})$. Aunque en dichos estudios no se empleó el conjunto base 6-311+G(2d,p), se asume que los resultados serían similares para el mismo.

- Con ayuda del programa Origin,⁴² se representan en una gráfica los valores de $^{2,3}J(\text{C/H,H})$ frente al ángulo diedro ϕ correspondiente en cada caso. Se ajustan dichos valores a una curva tipo Karplus,^{7,43} con la que se obtiene el intervalo o rango de valores de $^{2,3}J(\text{C/H,H})$ para cada modelo. En la esquina superior derecha de cada gráfica se presenta la constante de acoplamiento a la que corresponden los valores representados y la ecuación de ajuste tipo Karplus de dichos valores. Ésta puede ser:

de tipo polinómico:

$$J=A+B*\phi+C*\phi^2+D*\phi^3+E*\phi^4$$

o sinusoidal:

$$J=A+B*\cos(\phi)+C*\cos(2\phi)+D*\cos(3\phi)$$

$$J=A+B*\cos(\phi)+C*\cos(2\phi)+D*\sin(\phi)+E*\sin(2\phi)$$

En las ecuaciones sinusoidales **el ángulo ϕ se expresa en radianes.**

En el pie de cada gráfica se indica el ángulo ϕ , los átomos que forman dicho ángulo (aquellos átomos implicados en el acoplamiento aparecen destacados en negrita), y el intervalo de valores que se obtiene para las constantes de acoplamiento.

(Nota: las tablas con los datos empleados para construir las gráficas para cada modelo se recogen en el apéndice 1).

41. Bally, T.; Rablen, P.R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4818-4830.

42. OriginPro 9.0.0. © 2001-2013. OriginLab Corporation.

43. (a) Hu, X.; Carmichael, I.; Serianni, A.S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4899-4910. (b) Palermo, G.; Riccio, R.; Bifulco, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1982-1991.

2.3.1. Validación de los cálculos teóricos para el establecimiento del intervalo de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares.

2.3.1.1. Modelo Cl-Cl

Como ya se comentó al principio del capítulo, Carreira y col. determinaron los valores de referencia experimentales para las constantes de acoplamiento homonucleares y heteronucleares para derivados clorados a partir de los datos obtenidos de una serie de productos de síntesis.³⁵ Para comprobar si dichos valores experimentales de referencia para $^2J(\text{C,H})$ y $^3J(\text{C,H})$ se pueden obtener de forma teórica, se llevó a cabo el estudio con un modelo computacional sencillo como el que se presenta en la figura 18:

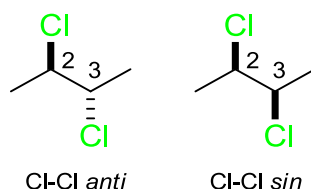
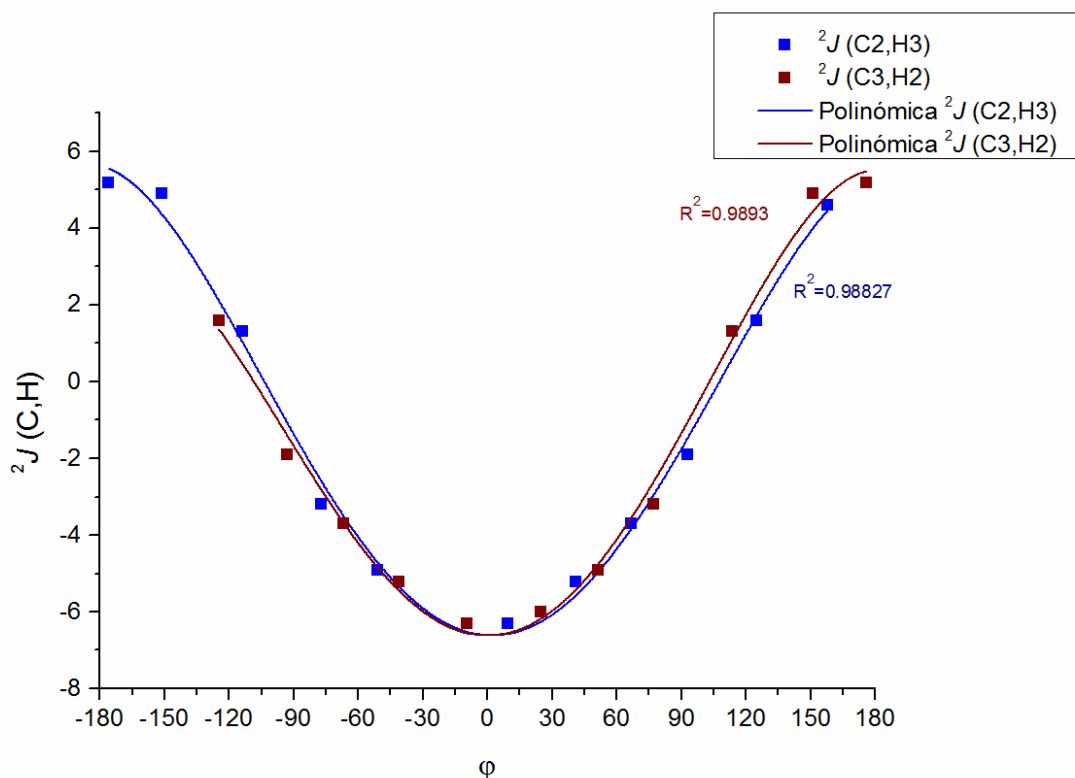


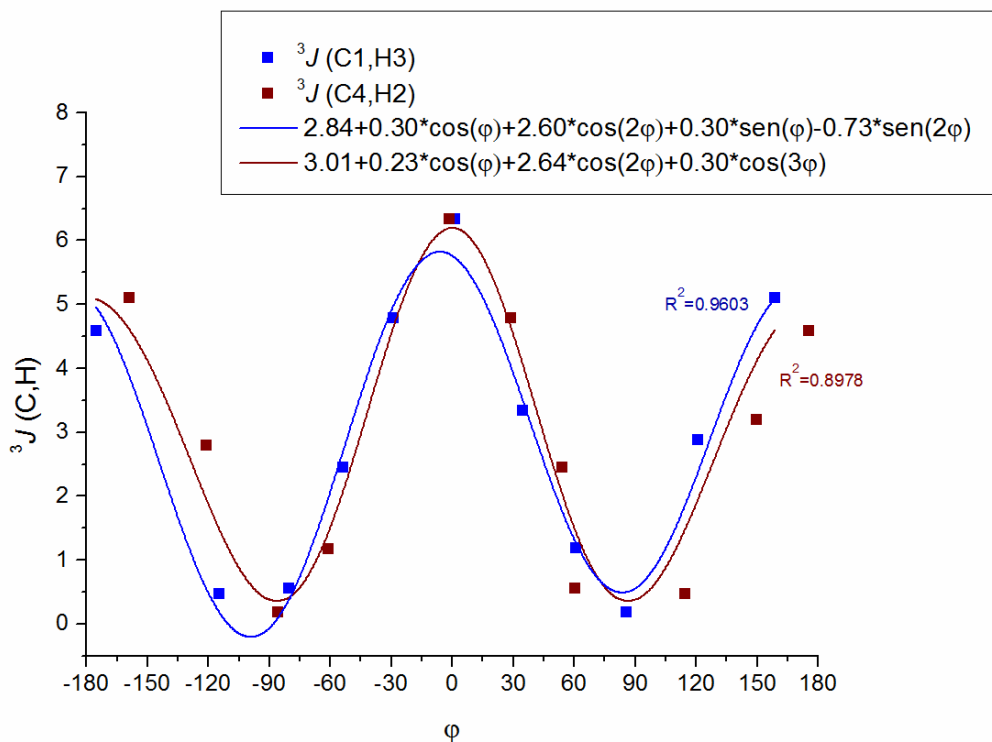
Figura 18. Modelos computacionales Cl-Cl *anti* y Cl-Cl *sin*.

Una vez obtenidos los valores calculados de $^2J(\text{C,H})$ para el modelo Cl-Cl *anti*, según la metodología descrita anteriormente empleando el programa Gaussian, se representan en una gráfica ajustándolos a una ecuación tipo Karplus (ver gráfica 1):



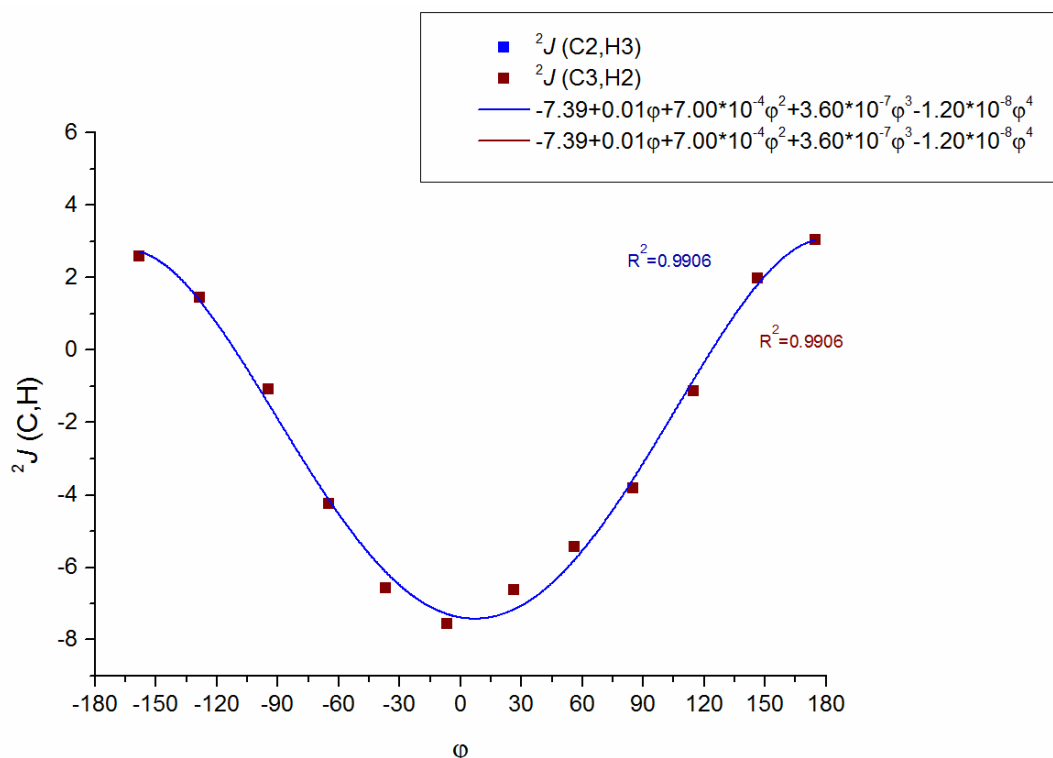
Gráfica 1. Dependencia de $^2J(C,H)$ con el ángulo diedro φ Cl-C-Cl-C-H para el modelo Cl-Cl *anti*. $^2J(C2,H3)$ en azul y $^2J(C3,H2)$ en granate. **Intervalo: -7 a 5 Hz.**

En la gráfica 2 se representan los valores de $^3J(C,H)$ para el modelo Cl-Cl *anti*, ajustándolos a una ecuación tipo Karplus:



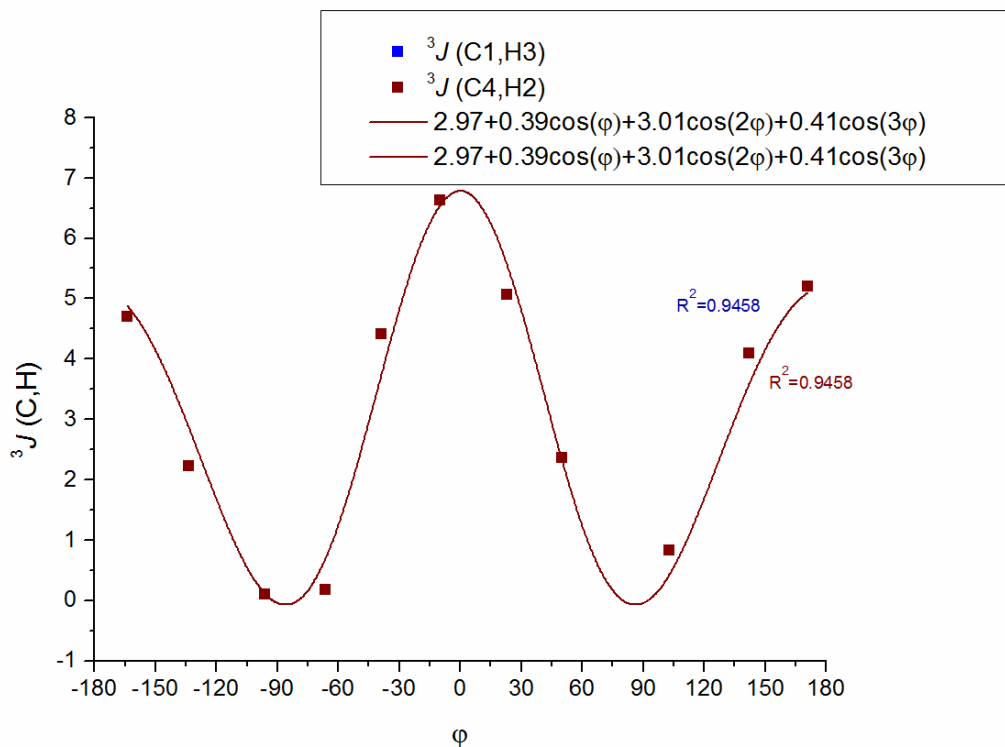
Gráfica 2. Dependencia de $^3J(C,H)$ con el ángulo diedro φ C-Cl-C-Cl-C-H para el modelo Cl-Cl *anti*. $^3J(C1,H3)$ en azul y $^3J(C4,H2)$ en granate. **Intervalo: 0 a 6.5 Hz.**

De forma análoga, se representan los valores de $^2J(\text{C,H})$ obtenidos de los cálculos en Gaussian para el modelo Cl-Cl *sin* (ver gráfica 3):



Gráfica 3. Dependencia de $^2J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro ϕ Cl-C-Cl-C-H para el modelo Cl-Cl *sin*. $^2J(\text{C2,H3})$ en azul y $^2J(\text{C3,H2})$ en granate (coinciden en el mismo sitio). **Intervalo: -7 a 3 Hz.**

En la gráfica 4 se representan los valores de $^3J(\text{C,H})$ para el modelo Cl-Cl *sin*:



Gráfica 4. Dependencia de $^3J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro ϕ C-Cl-C-Cl-C-H para el modelo Cl-Cl *sin*. $^3J(\text{C1,H3})$ en azul y $^3J(\text{C4,H2})$ en granate (coinciden en el mismo sitio). **Intervalo: 0 a 6.5 Hz.**

Como se puede observar en las gráficas 1-4, y en la tabla comparativa de los intervalos obtenidos (ver tabla 8), se confirma, tal como había predicho Carreira, que los valores de $^2J(\text{C,H})$ que se obtienen para el modelo Cl-Cl son 2 Hz mayores que los correspondientes al derivado dioxigenado. Además, el intervalo de valores que se puede predecir para la constante de acoplamiento a dos enlaces es más grande (desde -7 hasta 4 Hz en lugar de desde -6 a 2 Hz). En el caso de $^3J(\text{C,H})$, los datos obtenidos también concuerdan con lo observado por Carreira y col., ya que se observa que el intervalo para $^3J(\text{C,H})$ es 0.5 Hz menor (en lugar de 5-7 Hz como en O-O el rango es 4-6.5 Hz en Cl-Cl).

Tabla 8. Valores de $^3J(\text{C,H})$ y $^2J(\text{C,H})$ para disposiciones antiperiplanar y sinclinal entre núcleos acoplados en derivados dioxigenados y diclorados.

SISTEMA	$^3J(\text{C,H})$		$^2J(\text{C,H})^*$	
	grande	pequeña	grande	pequeña
Dioxigenado ^a	5-7	1-3	-4 a -6	2 a 0
Diclorado	4-6.5	0-2	-4 a -7	4 a 1

^a Adaptado de referencia 27a. * Disposición entre X-C-C-H (X= Cl, O).

Por tanto, se puede concluir que los datos obtenidos de forma teórica concuerdan con los datos publicados por Carreira y col. para modelos experimentales diclorados.

2.3.1.2. Modelo O-O

Como ya se mencionó en la introducción, Murata y col.^{27a} establecieron el intervalo de valores esperado para sistemas mono y dioxigenados. Para comprobar si se obtienen los mismos resultados empleando un modelo teórico análogo al utilizado en el apartado anterior, se llevó a cabo el estudio con un modelo sencillo con disposición *anti* como el que se presenta en la figura 19. Para estudiar la posible influencia del disolvente en los cálculos de constantes de acoplamiento realizados por DFT, en primer lugar se realizaron dichos cálculos en fase gas y posteriormente en cloroformo, tanto para la optimización geométrica como para el cálculo de las constantes de acoplamiento.

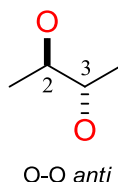
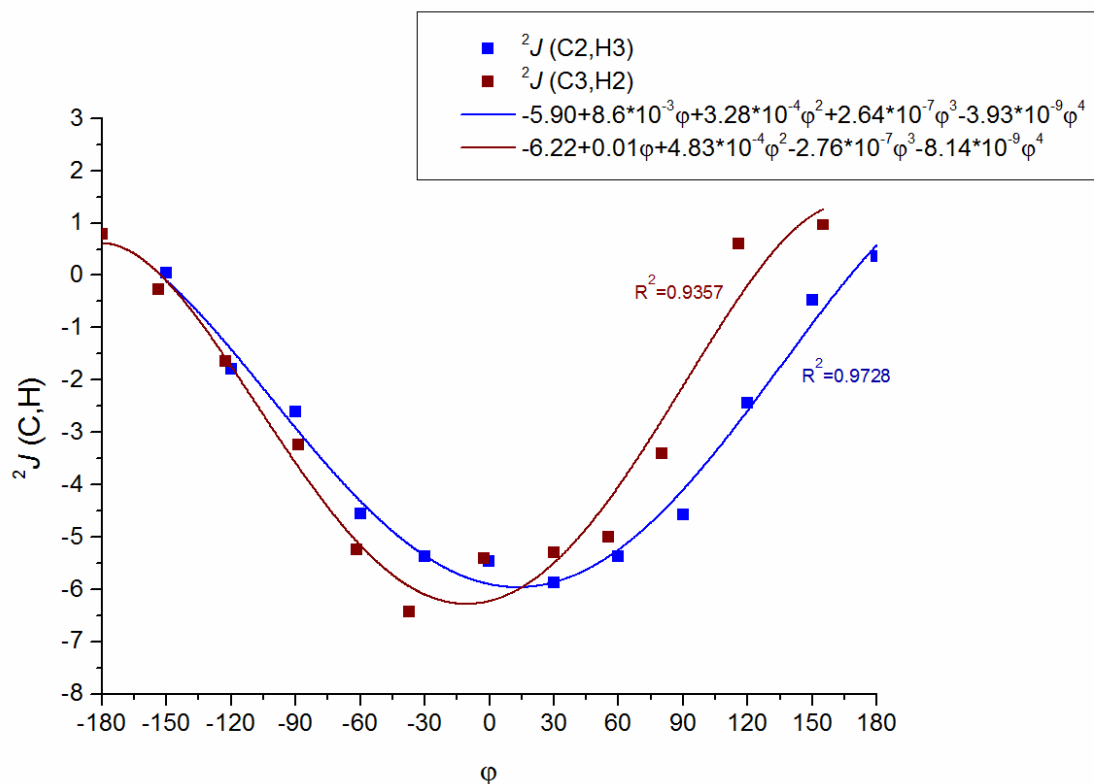


Figura 19. Modelo computacional O-O *anti*.

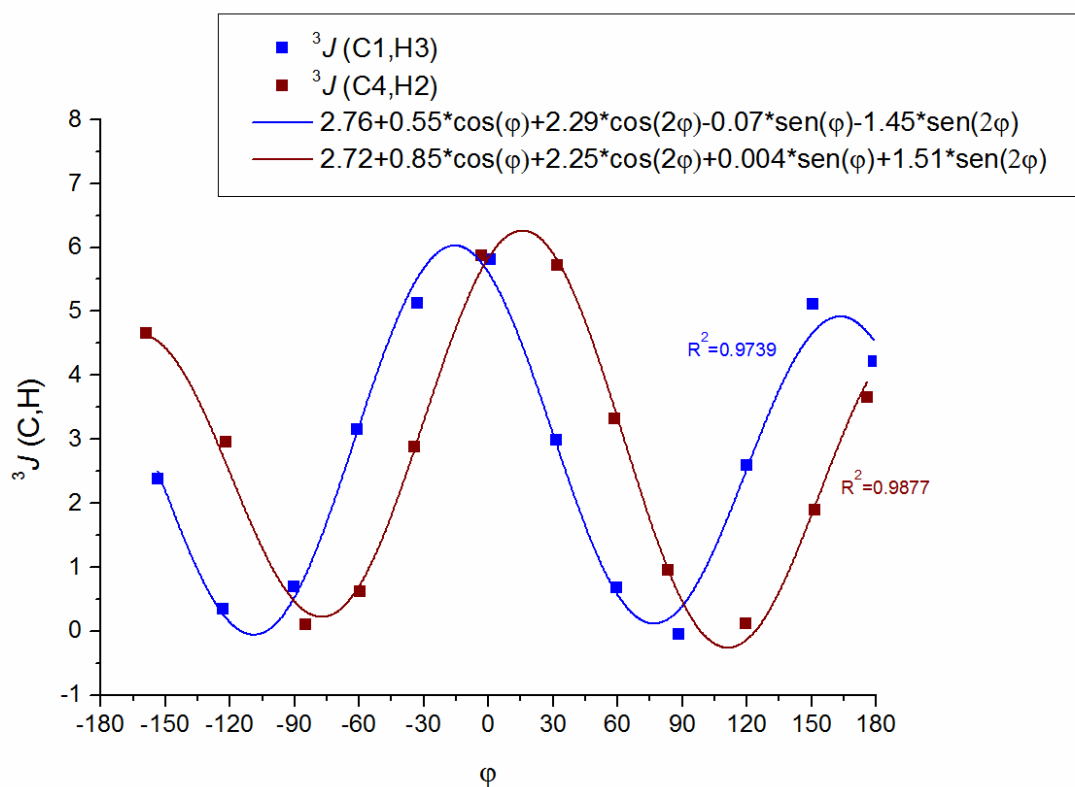
2.3.1.2.a) Modelo O-O *anti* en fase gas

Una vez obtenidos los valores calculados de $^2J(\text{C,H})$ para el modelo O-O *anti* según la metodología descrita anteriormente empleando el programa Gaussian, se representan en una gráfica ajustándolos a una ecuación tipo Karplus (ver gráfica 5):

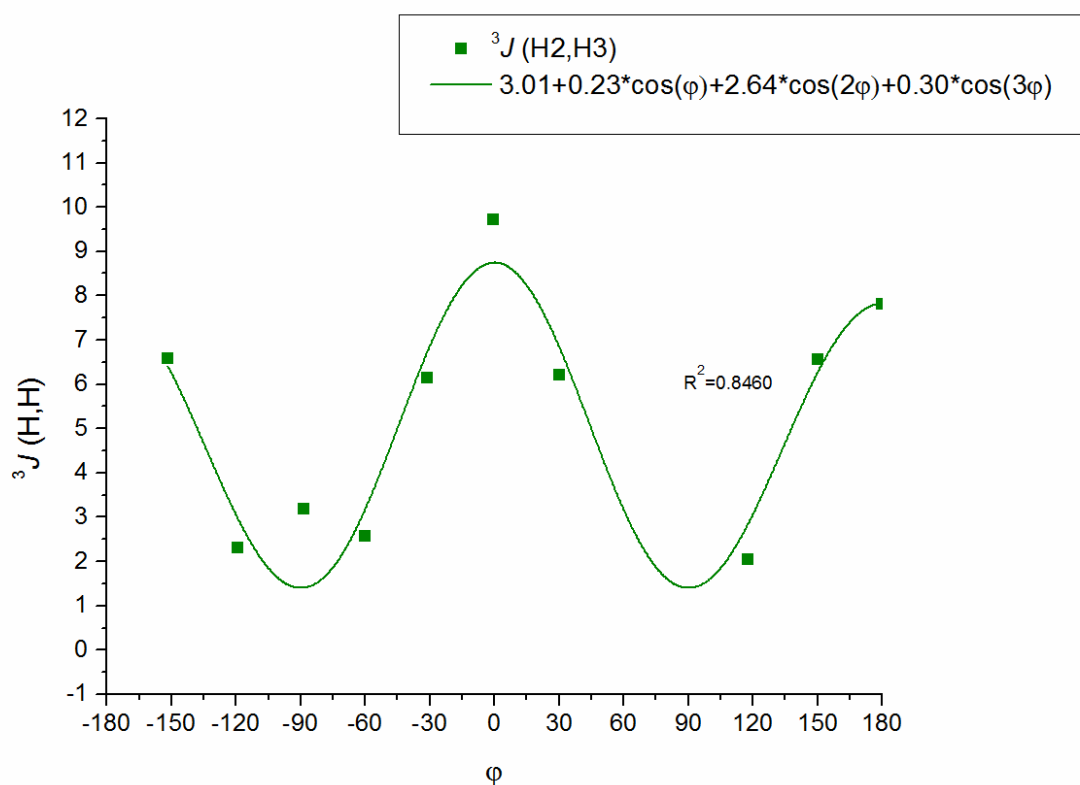


Gráfica 5. Dependencia de $^2J(C,H)$ con el ángulo diedro φ O-C- $^{\circ}$ C-H para el modelo O-O *anti* en fase gas. $^2J(C2,H3)$ en azul y $^2J(C3,H2)$ en granate. **Intervalo: -6 a 1 Hz.**

En la gráfica 6 y 7 se representan los valores de $^3J(C,H)$ y $^3J(H,H)$ para el modelo O-O *anti* en fase gas, ajustándolos a una ecuación tipo Karplus:



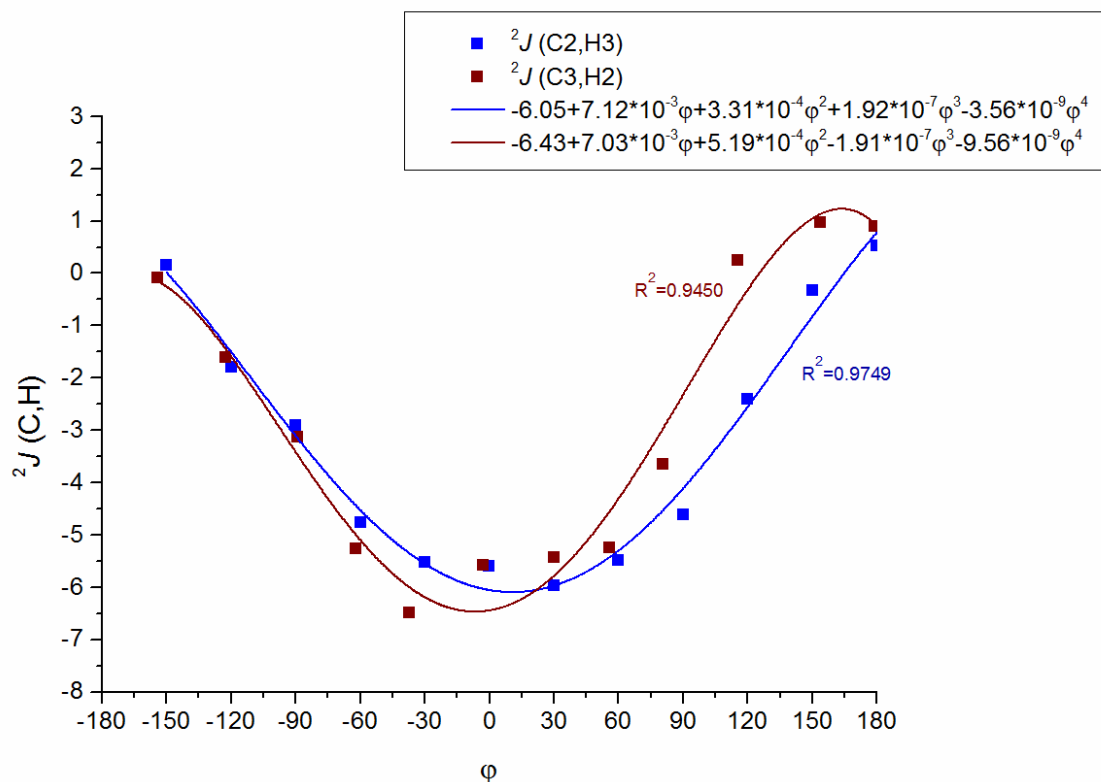
Gráfica 6. Dependencia de $^3J(C,H)$ con el ángulo diedro φ C- $^{\circ}$ C- $^{\circ}$ C-H para el modelo O-O *anti* en fase gas. $^3J(C1,H3)$ en azul y $^3J(C4,H2)$ en granate. **Intervalo: 0 a 6 Hz.**



Gráfica 7. Dependencia de $^3J(\text{H,H})$ con el ángulo diedro ϕ $\text{H}-^{\text{O}}\text{C}-^{\text{O}}\text{C}-\text{H}$ para el modelo O-O *anti* en fase gas. Intervalo: 0 a 9 Hz.

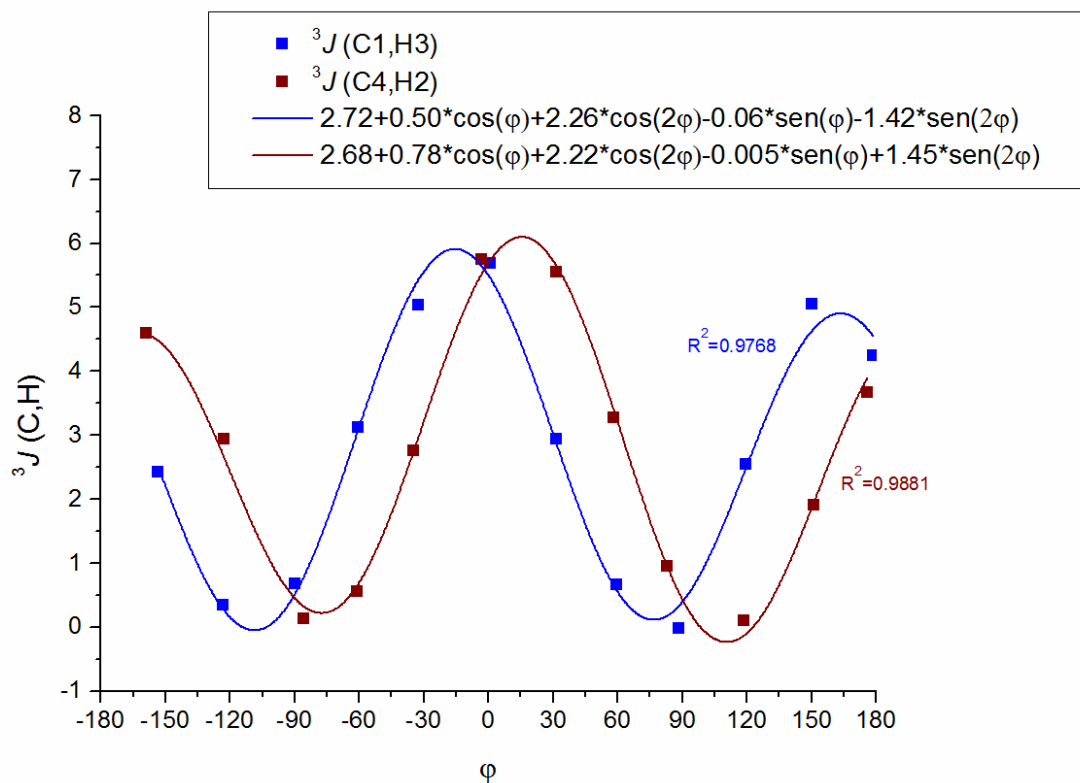
2.3.1.2.b) Modelo O-O *anti* en CHCl_3

Se llevó a cabo el mismo estudio computacional que en el apartado anterior pero en lugar de en fase gas los cálculos se realizaron en un disolvente, en este caso cloroformo. Una vez obtenidos los valores de $^2J(\text{C,H})$, se representan en una gráfica ajustándolos a una ecuación tipo Karplus (ver gráfica 8):



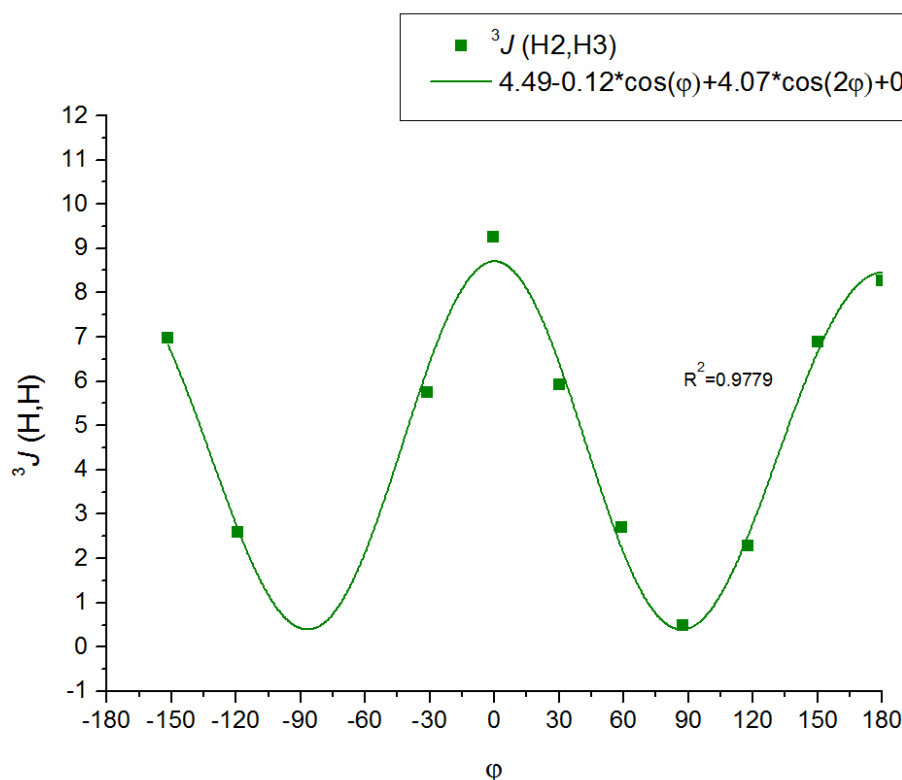
Gráfica 8. Dependencia de $^2J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro ϕ O-C- ^{13}C -H para el modelo O-O *anti* en cloroformo. $^2J(\text{C2,H3})$ en azul y $^2J(\text{C3,H2})$ en granate. **Intervalo: -6 a 1 Hz.**

En la gráfica 9 se representan los valores de $^3J(\text{C,H})$ para el modelo O-O *anti* en cloroformo, ajustándolos a una ecuación tipo Karplus:



Gráfica 9. Dependencia de $^3J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro ϕ C- ^{13}C - ^{13}C -H para el modelo O-O *anti* en cloroformo. $^3J(\text{C1,H3})$ en azul y $^3J(\text{C4,H2})$ en granate. **Intervalo: 0 a 6 Hz.**

Y de forma análoga, los valores de $^3J(\text{H,H})$ para el modelo O-O *anti* en cloroformo:



Gráfica 10. Dependencia de $^3J(\text{H,H})$ con el ángulo diedro ϕ $\text{H}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{H}$ para el modelo O-O *anti* en cloroformo. **Intervalo: 0 a 9 Hz.**

Como se puede observar en la tabla comparativa de los intervalos o rangos obtenidos (ver tabla 9), se confirma que los valores de $^{2,3}J(\text{C/H,H})$ que se obtienen para el modelo O-O son muy similares a los predichos por Murata y col. para un derivado dioxigenado:

Tabla 9. Valores de $^3J(\text{H,H})$, $^3J(\text{C,H})$ y $^2J(\text{C,H})$ para el derivado dioxigenado predicho por Murata y col. y los cálculos realizados para el modelo O-O en fase gas y cloroformo.

MODELO	$^3J(\text{H,H})$		$^3J(\text{C,H})$		$^2J(\text{C,H})$	
	grande	pequeña	grande	pequeña	pequeña	grande
Dioxigenado ^a	7-10	0-3	5-7	1-3	2 a 0	-4 a -6
O-O fase gas	6-9	0-3	4-6	0-2	-1 a 1	-4 a -6
O-O cloroformo	6-9	0-3	4-6	0-2	-1 a 1	-4 a -6
Sistema O-O	7-10	0-3	5-7	0-3	0 a 2	-4 a -6

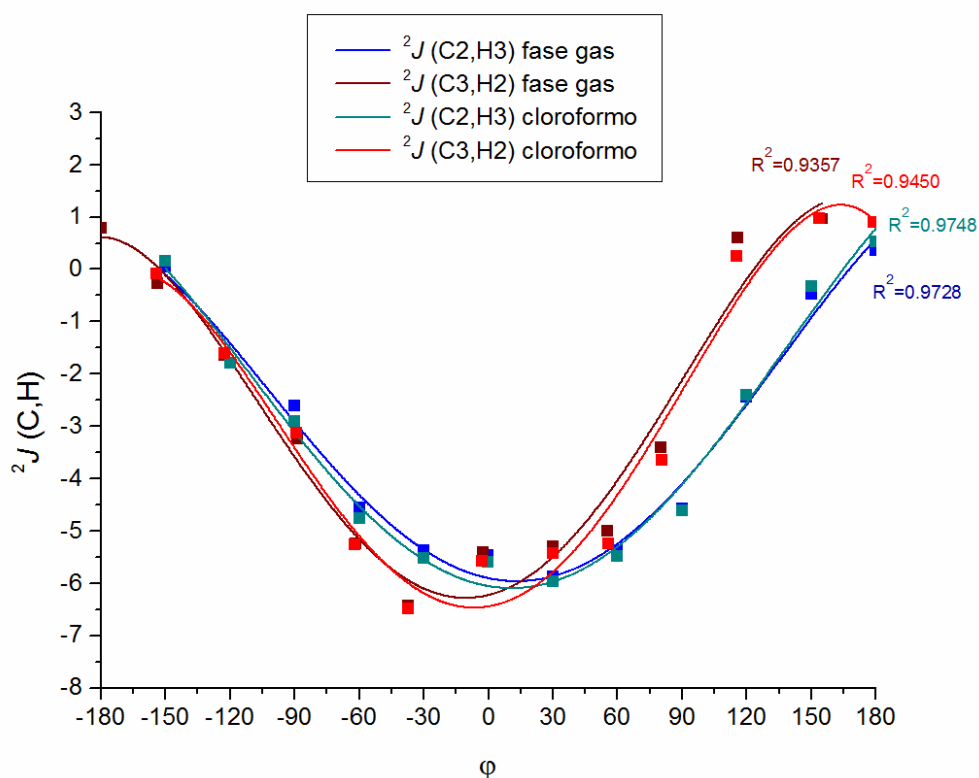
^aAdaptado de referencia 27a.

No obstante, se observa una pequeña diferencia en los intervalos totales en fase gas y cloroformo para $^3J(\text{H,H})$ y $^3J(\text{C,H})$ y $^2J(\text{C,H})$ si se comparan con los predichos por Murata y col. En el caso de $^3J(\text{H,H})$, el intervalo obtenido teóricamente es 0 a 9 Hz, mientras que el intervalo predicho por Murata es 1 Hz mayor (de 0 a 10 Hz). Para el caso de $^3J(\text{C,H})$, el intervalo se desplaza 1 Hz hacia abajo, ya que el obtenido teóricamente es desde 0 a 6 Hz, mientras que el intervalo de Murata y col. abarca desde 1 hasta 7 Hz. Por último, en el caso de $^2J(\text{C,H})$, como en $^3J(\text{H,H})$, el intervalo predicho

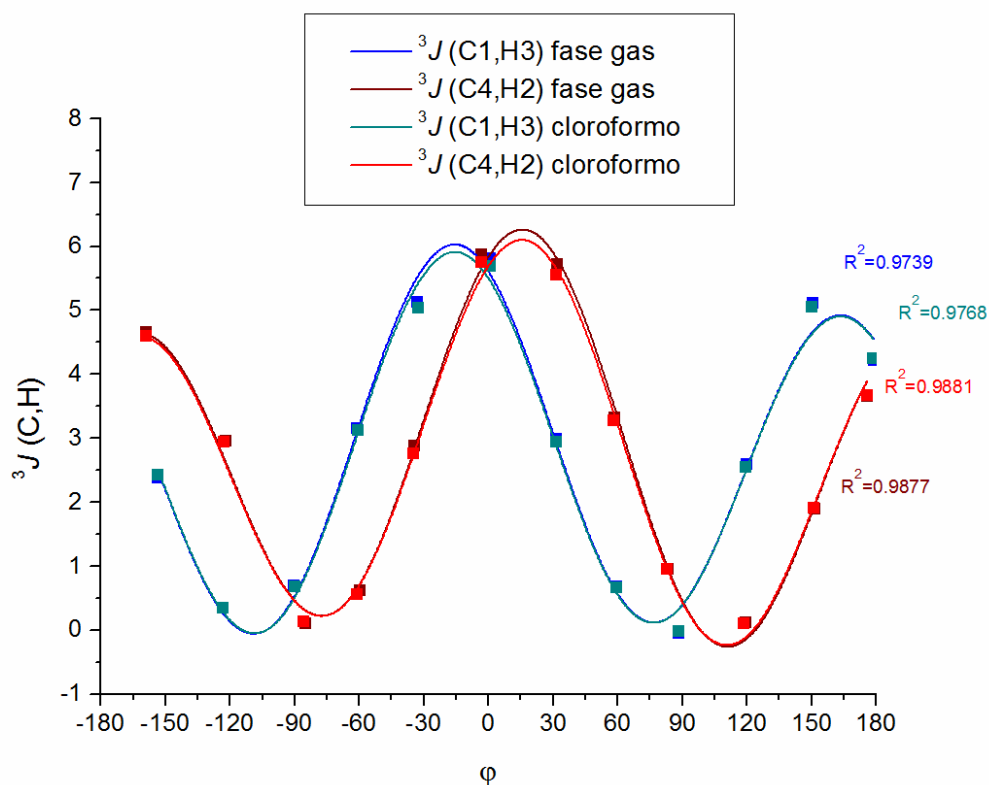
por Murata es 1 Hz mayor (de -6 a 2 Hz) que en el caso de los intervalos en fase gas y cloroformo (-6 a 1 en ambos casos). Teniendo en cuenta estas observaciones, a la hora de establecer un intervalo general para este sistema, se considera la combinación de los resultados obtenidos teóricamente tanto en fase gas como en cloroformo con los predichos por Murata y col., abarcando el intervalo más amplio (ver “sistema O-O” en tabla 9).

2.3.1.2.c) Comparación modelo O-O anti en fase gas vs modelo O-O en CHCl₃

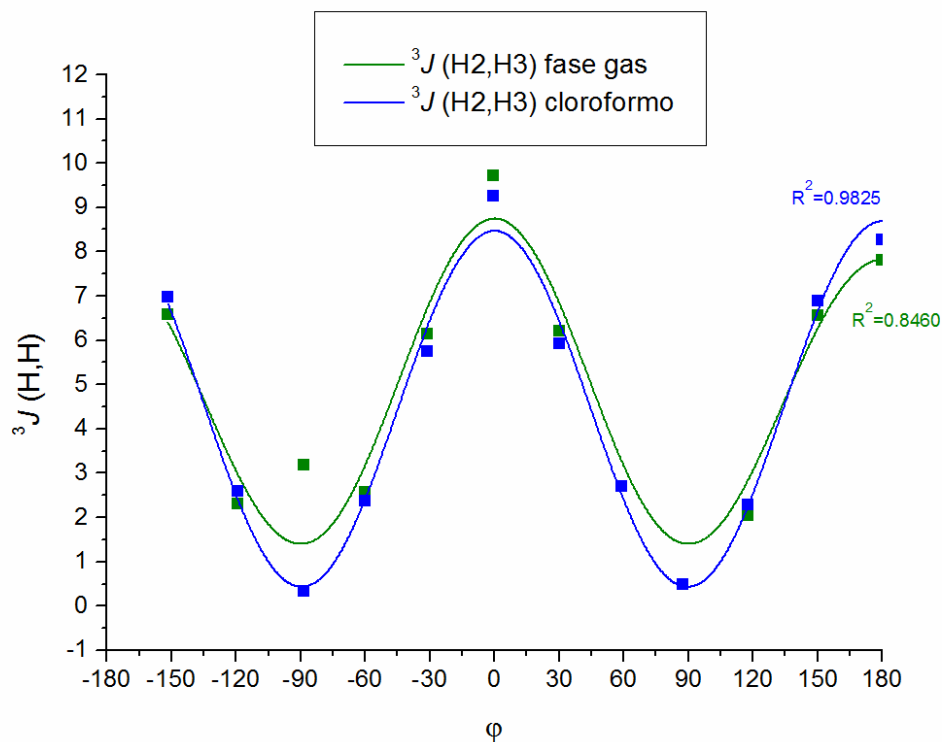
Si se realiza una comparación de las dos aproximaciones realizadas para el modelo O-O, uniendo las curvas obtenidas en los apartados 2.3.1.2.a y 2.3.1.2.b, se puede observar que apenas hay diferencia entre la realización de los cálculos en fase gas o en cloroformo (ver gráficas 11,12 y 13):



Gráfica 11. Comparación de los resultados obtenidos para $^2J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ O-¹⁸O-C-¹³C-H para el modelo O-O *anti* en fase gas y en cloroformo. $^2J(C2,H3)$ en fase gas en azul, $^2J(C3,H2)$ en fase gas en granate, $^2J(C2,H3)$ en cloroformo en verde y $^2J(C3,H2)$ en cloroformo en naranja.



Gráfica 12. Comparación de los resultados obtenidos para $^3J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ C-O-C-H para el modelo O-O *anti* en fase gas y en cloroformo. $^3J(C1,H3)$ en fase gas en azul, $^3J(C4,H2)$ en fase gas en granate, $^3J(C1,H3)$ en cloroformo en verde y $^3J(C4,H2)$ en cloroformo en naranja.



Gráfica 13. Comparación de los resultados obtenidos para $^3J(H,H)$ con el ángulo diedro ϕ H-O-C-H para el modelo O-O *anti* en fase gas y en cloroformo. $^3J(H2,H3)$ en fase gas en verde, $^3J(H2,H3)$ en cloroformo en azul.

Si dicha comparación se realiza de forma numérica, se obtiene que la diferencia de los resultados obtenidos en fase gas y en cloroformo es menor de un 2% para el caso de los ángulos diedros y menor de un 6% para los valores de las constantes de acoplamiento (ver tablas comparativas en el apéndice 1). El escaso efecto de la solvatación en los valores de $^{2,3}J(\text{C}/\text{H},\text{H})$ calculados por DFT ya fue observado por Serianni y col. en sus estudios sobre monosacáridos.^{43a}

De los cálculos realizados para los modelos Cl-Cl y O-O se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- El empleo de modelos computacionales constituye una herramienta fiable para establecer los rangos o intervalos en los que se encuentran los valores de las constantes de acoplamiento.
- Dichos cálculos se puede realizar en fase gas sin tener en cuenta la solvatación, ya que su influencia en el valor de $^{2,3}J(\text{C}/\text{H},\text{H})$ no es significativa.

Por tanto, esta metodología se empleará para los casos que se presentan a continuación.

2.3.2. Modelo O-N

2.3.2.1. Modelo O-N simple

Se emplearon como modelos dos estructuras que contienen cuatro carbonos con un grupo hidroxilo en C2 y un grupo amina en C3 (ver figura 20):

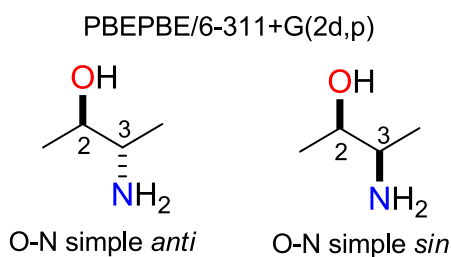
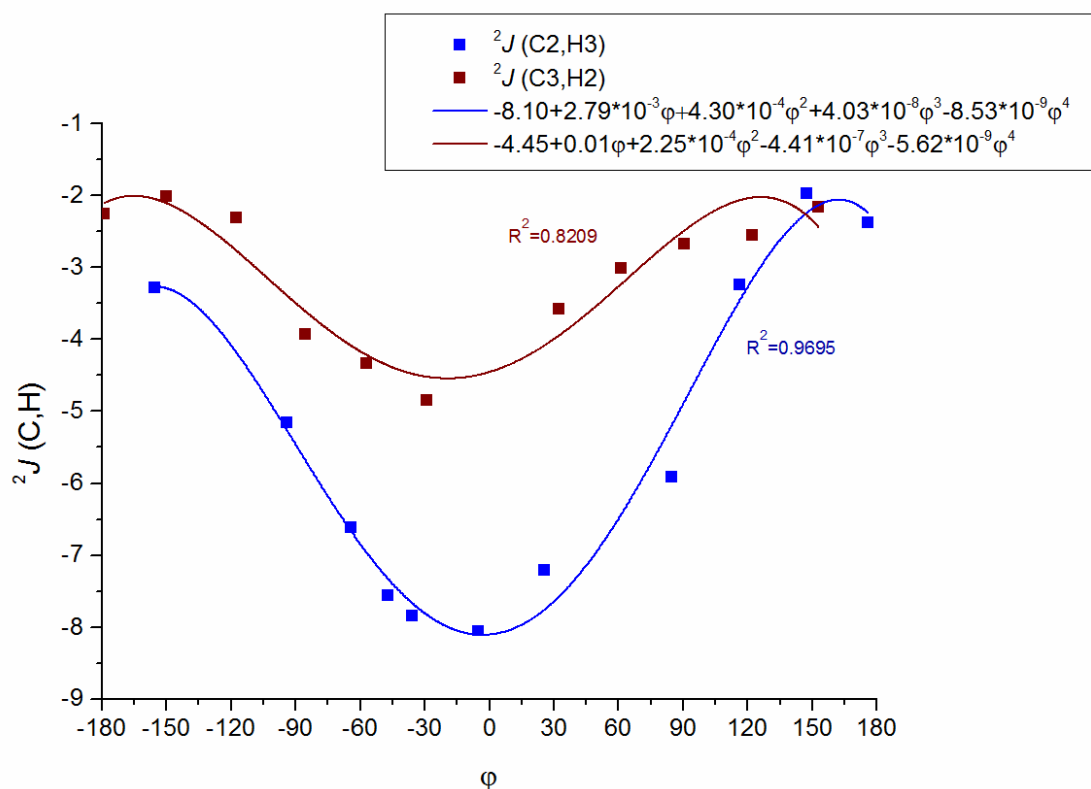


Figura 20. Modelos computacionales O-N simples, con el funcional y conjunto base utilizado.

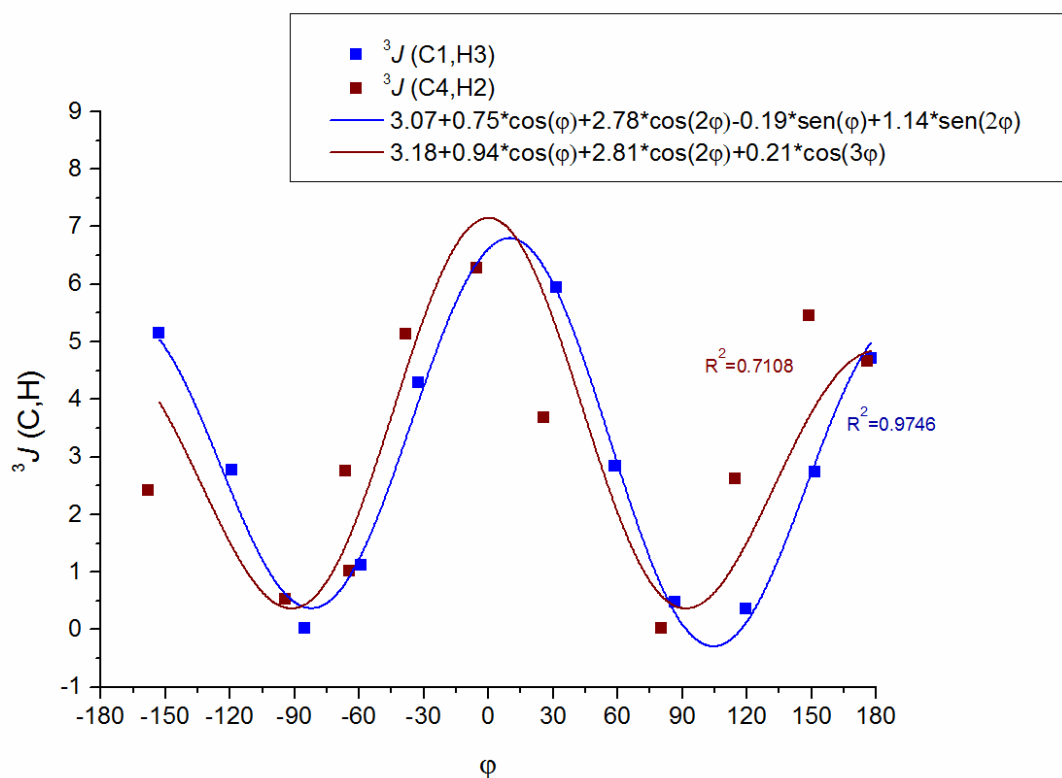
Después de generar los correspondientes conformeros tomando como ángulo diedro variable el formado por el sistema **O-C-C-N**, se obtuvieron los valores de las constantes $^2J(\text{C},\text{H})$ para el modelo O-N simple *anti*, representados en la gráfica 14:



Gráfica 14. Dependencia de $^2J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ para el modelo O-N simple *anti*. $^2J(C2,H3)$ O-C-^NC-H en azul y $^2J(C3,H2)$ N-C-^OC-H en granate. **Intervalo:** -8 a -2 Hz para $^2J(C2,H3)$ y -5 a -2 Hz para $^2J(C3,H2)$.

Se observa claramente un comportamiento diferente en las curvas cuando el carbono acoplado está unido a oxígeno, donde el ángulo diedro medido es O-C-^NC-H (en negrita se presentan los átomos implicados en el acoplamiento) en relación a cuando está unido a nitrógeno, donde el ángulo diedro a tener en cuenta es N-C-^OC-H. El intervalo es más amplio en el caso de que el carbono acoplado esté unido a oxígeno.

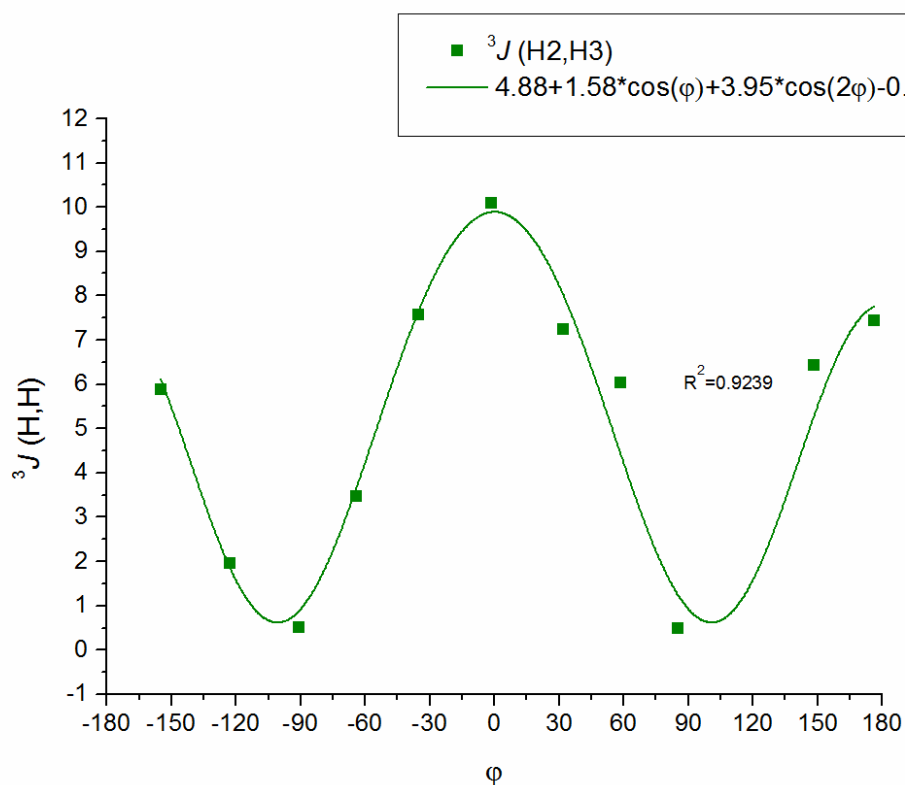
En la gráfica 15 se representan los valores de $^3J(C,H)$ para el modelo O-N simple *anti*:



Gráfica 15. Dependencia de $^3J(C,H)$ con el ángulo diedro φ para el modelo O-N simple *anti*. $^3J(C1,H3)$ C- 0 C- N C-H en azul y $^3J(C4,H2)$ C- N C- 0 C-H en granate. **Intervalo: 0 a 7 Hz.**

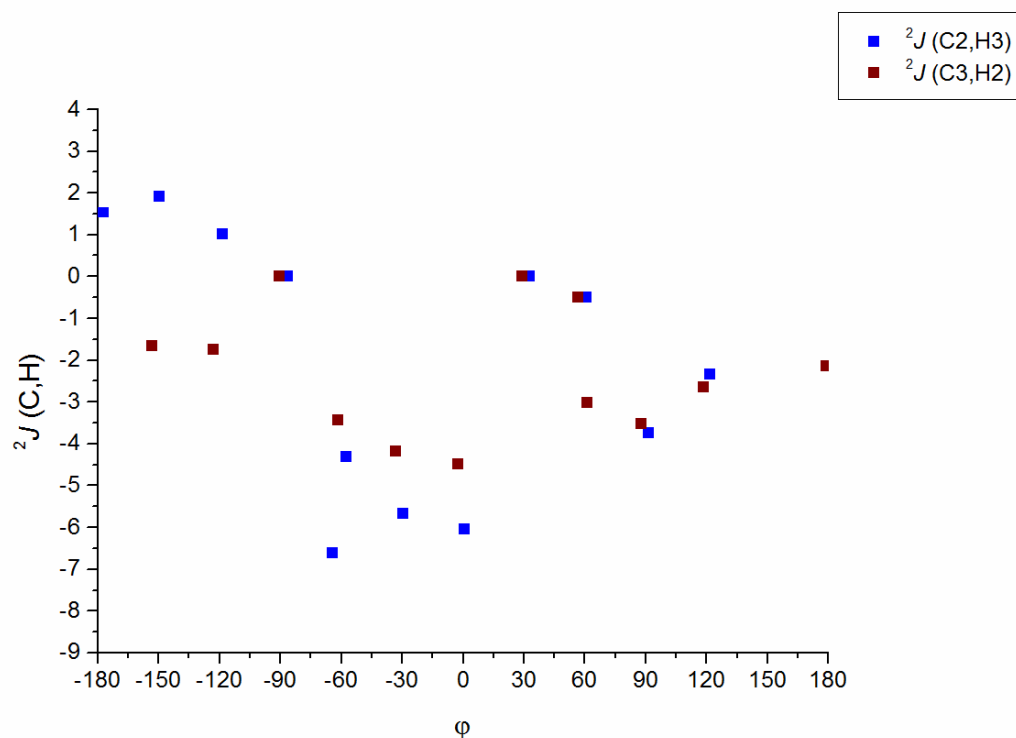
En esta gráfica se observa que los máximos y mínimos coinciden con los calculados para los modelos diaminos por Bifulco y col.,^{43b} es decir, de 0 a 7 Hz.

En la gráfica 16 se representan los valores de $^3J(H,H)$ para el modelo O-N simple *anti*:



Gráfica 16. Dependencia de $^3J(\text{H,H})$ con el ángulo diedro ϕ $\text{H}^{\text{O}}\text{C}^{\text{N}}\text{C}^{\text{H}}\text{H}$ para el modelo O-N simple anti. Intervalo: 0 a 10 Hz.

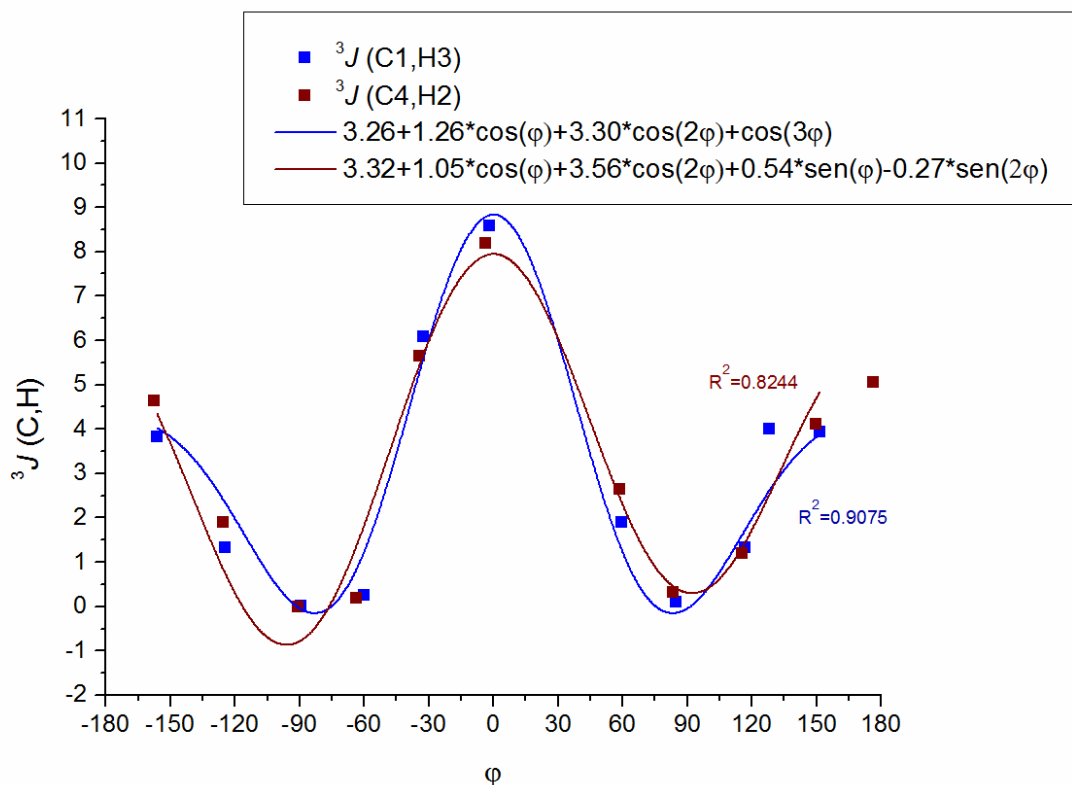
De forma análoga, se representan los valores de $^2J(\text{C,H})$ obtenidos de los cálculos en Gaussian para el modelo O-N simple sin (ver gráfica 17):



Gráfica 17. Dependencia de $^2J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro ϕ para el modelo N-O simple sin. $^2J(\text{C2,H3})$ O-C^NC^HH en azul y $^2J(\text{C3,H2})$ N-C^OC^HH en granate. Valor máximo -7 Hz, valor mínimo 2 Hz (en valor absoluto).

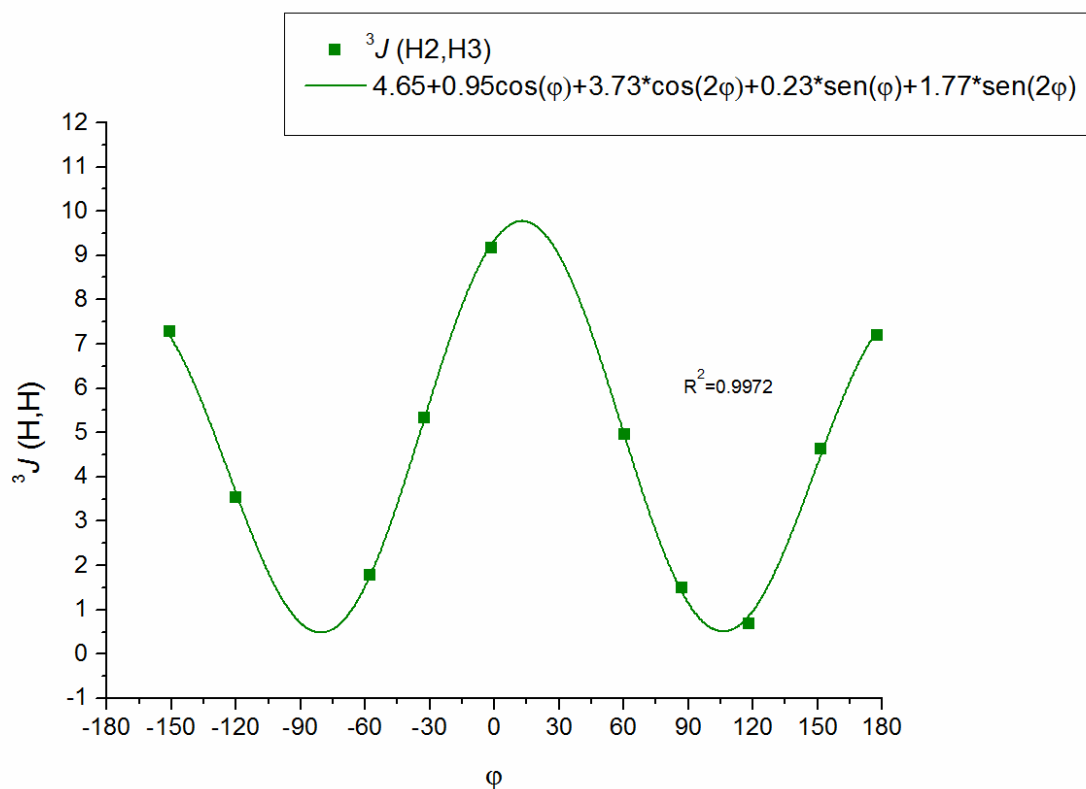
Para el caso de $^2J(\text{C,H})$ en el modelo N-O simple *sin*, los valores de las constantes de acoplamiento no se ajustan a una curva tipo Karplus. No obstante, se puede establecer un valor máximo y mínimo en valor absoluto (-7 y 2 respectivamente).

En la gráfica 18 se representan los valores de $^3J(\text{C,H})$ para el modelo O-N simple *sin*:



Gráfica 18. Dependencia de $^3J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro ϕ para el modelo O-N simple *sin*. $^3J(\text{C1,H3})$ C-⁰C-^NC-H en azul y $^3J(\text{C4,H2})$ C-^NC-⁰C-H en granate. **Intervalo: 0 a 9 Hz.**

Y los valores de $^3J(\text{H,H})$ para el modelo O-N simple *sin* (ver gráfica 19):



Gráfica 19. Dependencia de $^3J(H,H)$ con el ángulo diedro ϕ $H-O-C-N-C-H$ para el modelo O-N simple *sin*. Intervalo: 0 a 10 Hz.

2.3.2.2. Modelo O-N simple según el conjunto base empleado por Serianni y col. (modelo O-N simple Serianni)

Se realiza el mismo estudio para el modelo simple del apartado 2.3.2.1 pero empleando el conjunto base que emplearon Serianni y col. en sus estudios sobre azúcares,⁴⁰ que se denominará como O-N simple Serianni (ver figura 21):

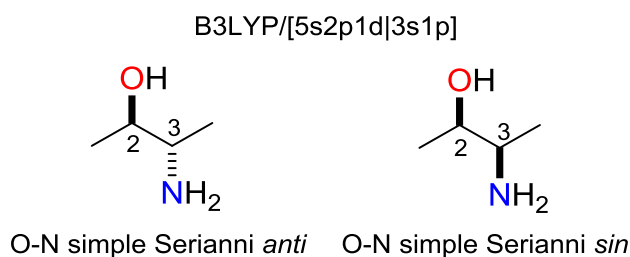
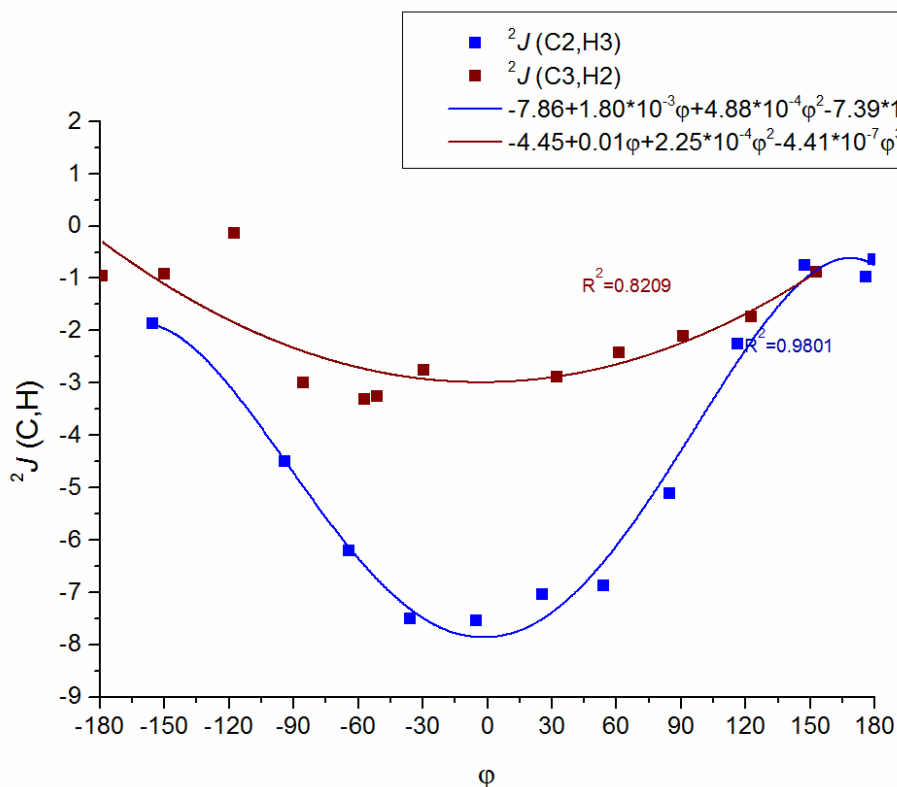


Figura 21. Modelos computacionales O-N simple Serianni, con el funcional y conjunto base utilizado.

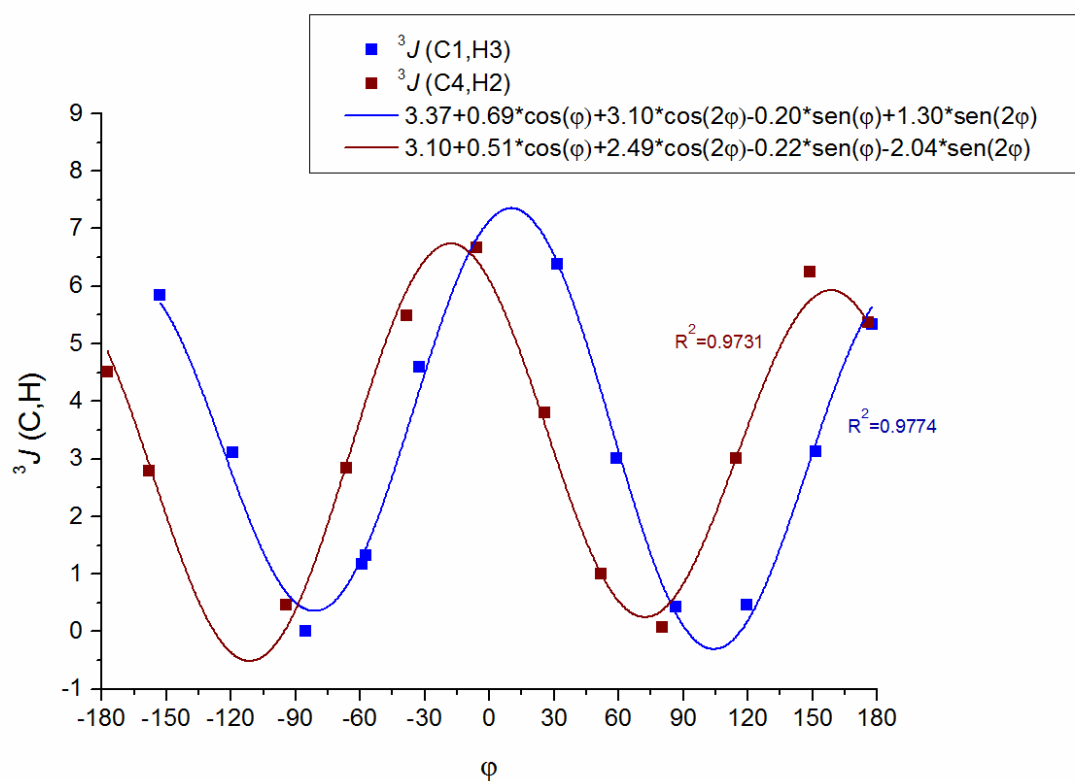
Después de generar los correspondientes confórmeros tomando como ángulo diedro variable el formado por el sistema $O-C-C-N$, se obtuvieron los valores de las constantes $^2J(C,H)$ para el modelo O-N simple Serianni *anti*, representados en la gráfica 20:



Gráfica 20. Dependencia de $^2J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ para el modelo O-N simple Serianni *anti*. $^2J(C2,H3)$ O-C-^NC-H en azul y $^2J(C3,H2)$ N-C-^OC-H en granate. **Intervalo: -8 a -1 Hz para $^2J(C2,H3)$ y -3 a 0 Hz para $^2J(C3,H2)$.**

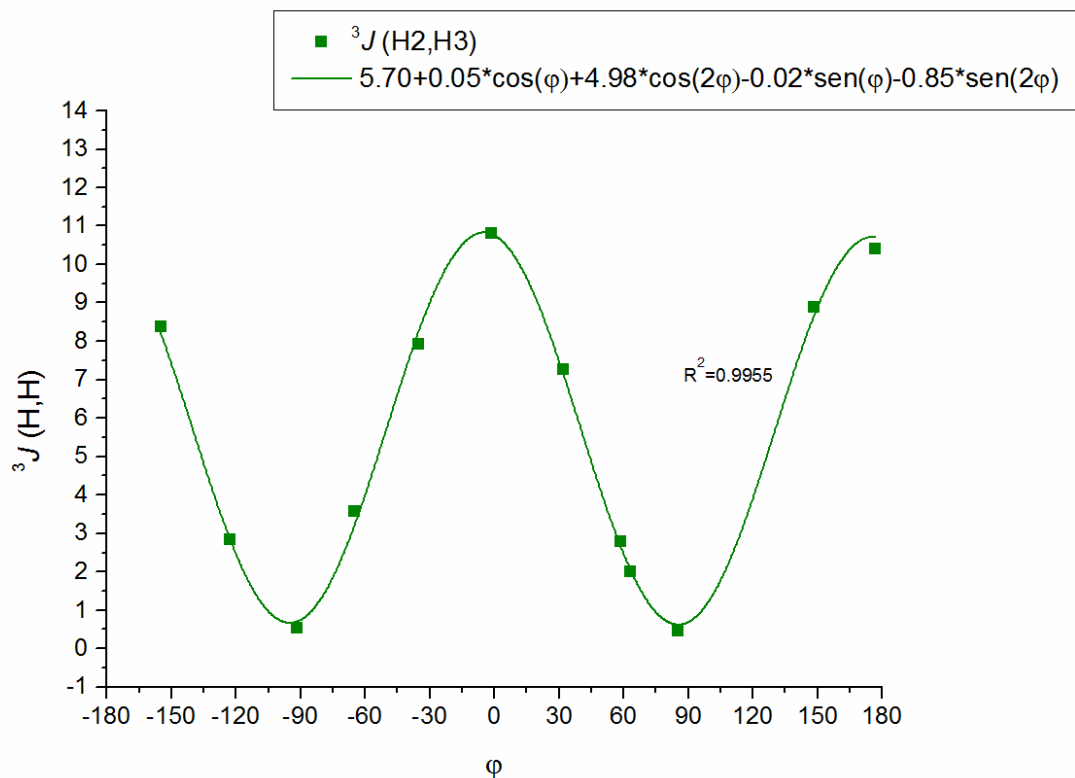
Al igual que en el apartado 2.3.2.1, se observa un comportamiento diferente en las curvas en función de que el carbono acoplado esté unido a oxígeno, donde el ángulo diedro medido es O-C-^NC-H (en negrita se presentan los átomos implicados en el acoplamiento) o a nitrógeno, donde el ángulo diedro a tener en cuenta es N-C-^OC-H. El intervalo es mayor en el caso de que el carbono acoplado esté unido a oxígeno.

En la gráfica 21 se representan los valores de $^3J(C,H)$ para el modelo O-N simple Serianni *anti*:



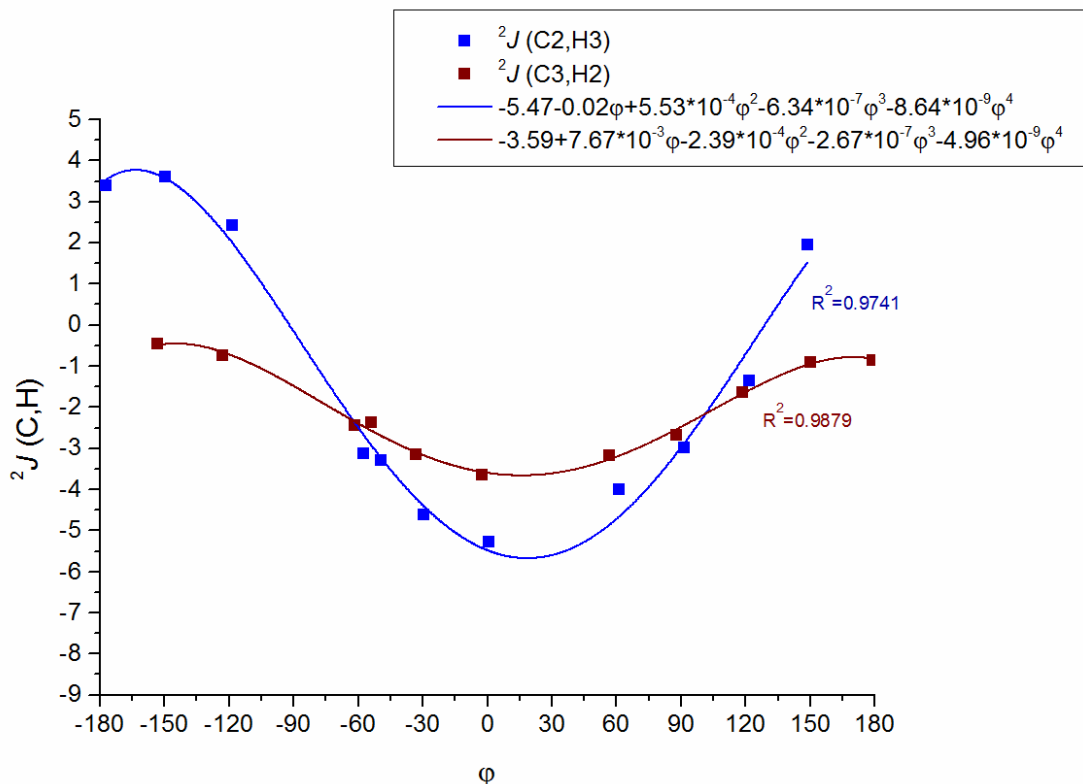
Gráfica 21. Dependencia de $^3J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ para el modelo O-N simple Serianni *anti*. $^3J(C1,H3)$ C-¹³C-N-C-H en azul y $^3J(C4,H2)$ C-N-C-¹³C-H en granate. **Intervalo: 0 a 7 Hz.**

En la gráfica 22 se representan los valores de $^3J(H,H)$ para el modelo O-N simple Serianni *anti*:



Gráfica 22. Dependencia de $^3J(\text{H,H})$ con el ángulo diedro φ $\text{H}-\text{O}-\text{C}-\text{H}$ para el modelo O-N simple Serianni *anti*. **Intervalo: 0 a 11 Hz.**

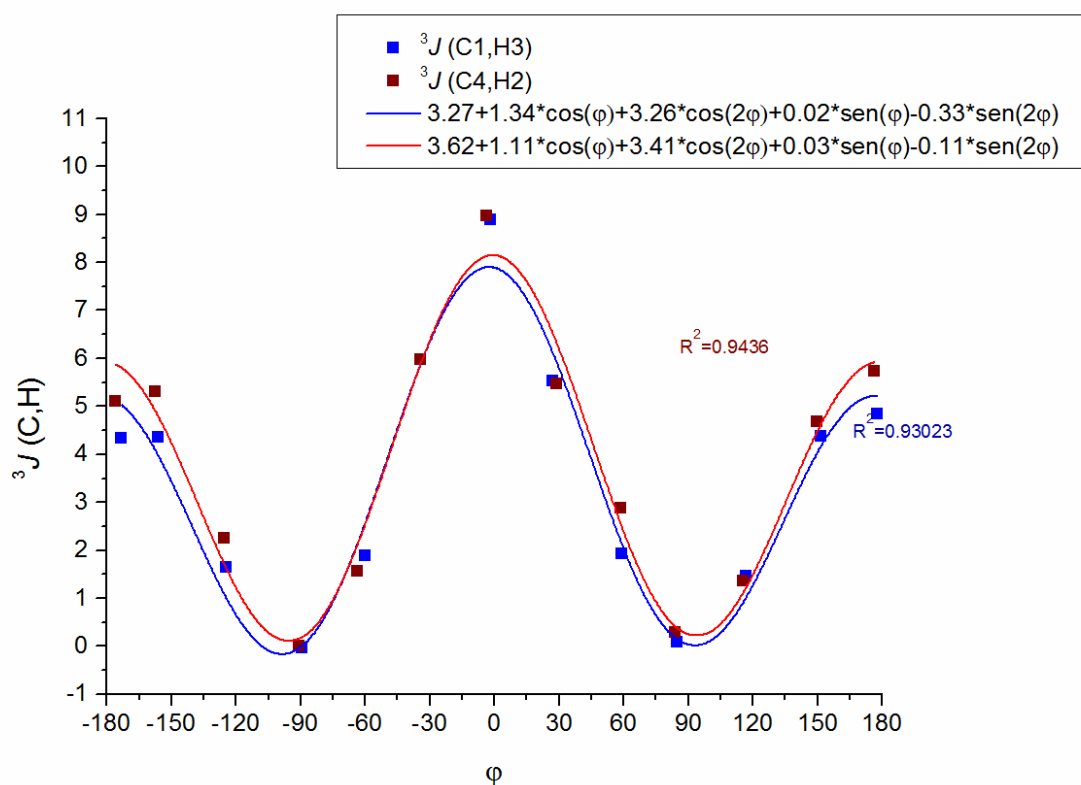
De forma análoga, se representan los valores de $^2J(\text{C,H})$ obtenidos de los cálculos en Gaussian para el modelo O-N simple Serianni *sin* (ver gráfica 23):



Gráfica 23. Dependencia de $^2J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro φ para el modelo O-N simple Serianni *sin*. $^2J(\text{C2,H3})$ O-C- $^{\text{N}}\text{C}-\text{H}$ en azul y $^2J(\text{C3,H2})$ N-C- $^{\text{O}}\text{C}-\text{H}$ en granate. **Intervalo: -6 a 3 Hz para $^2J(\text{C2,H3})$ y -3 a 0 Hz para $^2J(\text{C3,H2})$.**

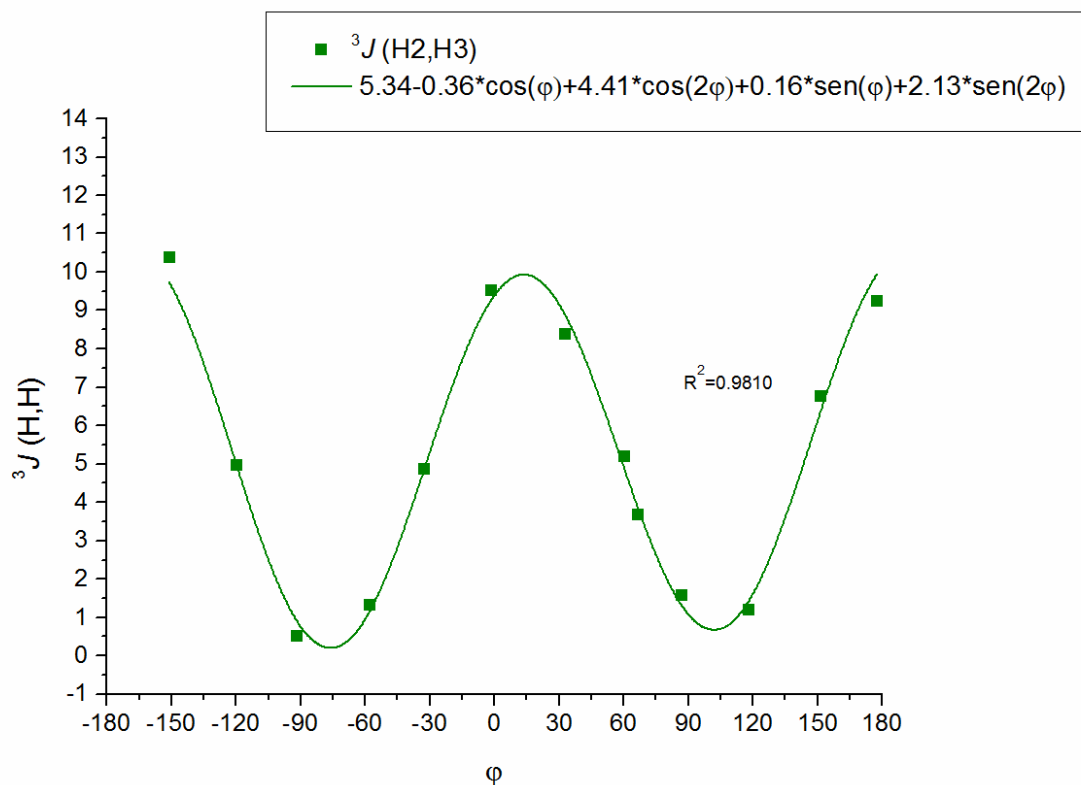
De nuevo se observa un comportamiento diferente en las curvas según el carbono acoplado esté unido a oxígeno o a nitrógeno como en el caso del modelo *anti*.

En la gráfica 24 se representan los valores de $^3J(\text{C,H})$ para el modelo O-N simple Serianni *sin*:



Gráfica 24. Dependencia de ${}^3J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro φ para el modelo O-N simple Serianni *sin*. ${}^3J(\text{C1,H3})$ C-^OC-^NC-H en azul y ${}^3J(\text{C4,H2})$ C-^NC-^OC-H en granate. Intervalo: 0 a 9 Hz.

Y ${}^3J(\text{H,H})$ para el modelo O-N simple Serianni *sin* (ver gráfica 25):



Gráfica 25. Dependencia de ${}^3J(\text{H,H})$ con el ángulo diedro φ H-^OC-^NC-H para el modelo O-N simple Serianni *sin*. Intervalo: 0 a 10 Hz.

2.3.2.3. Modelo O-N con acetatos (modelo O-N Ac)

Para comprobar la influencia que supone la presencia de sustituyentes unidos a N y O en los valores de $^2J(\text{C,H})$, $^3J(\text{C,H})$ y $^3J(\text{H,H})$, se propuso también realizar los cálculos para modelos más complejos, en los que el OH y el NH_2 se encuentran acetilados (ver figura 22):

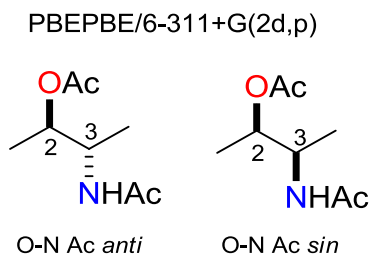
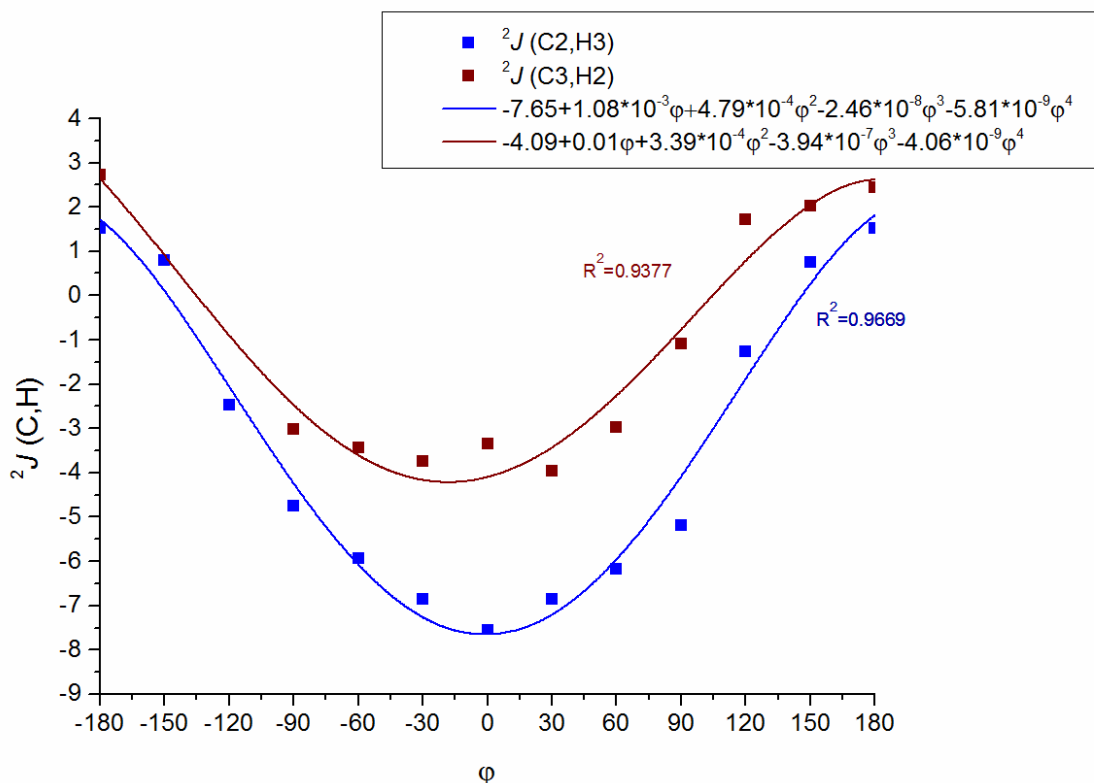


Figura 22. Modelos computacionales O-N Ac, con el funcional y conjunto base utilizado.

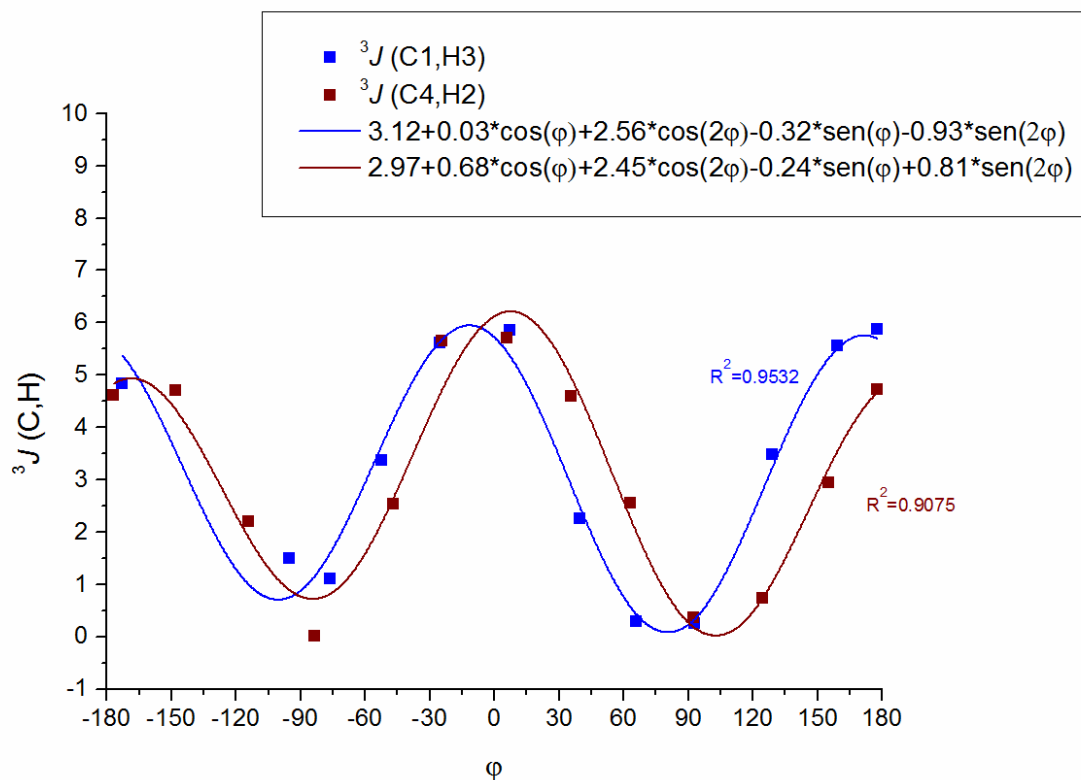
En la gráfica 26 se representan los valores de $^2J(\text{C,H})$ obtenidos de los cálculos en Gaussian para el modelo O-N Ac *anti*:



Gráfica 26. Dependencia de $^2J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro ϕ para el modelo O-N Ac *anti*. $^2J(\text{C2,H3})$ O-C- $^{\text{N}}\text{C-H}$ en azul y $^2J(\text{C3,H2})$ N-C- $^{\text{O}}\text{C-H}$ en granate. **Intervalo: -8 a 2 Hz para $^2J(\text{C2,H3})$ y -4 a 3 Hz para $^2J(\text{C3,H2})$.**

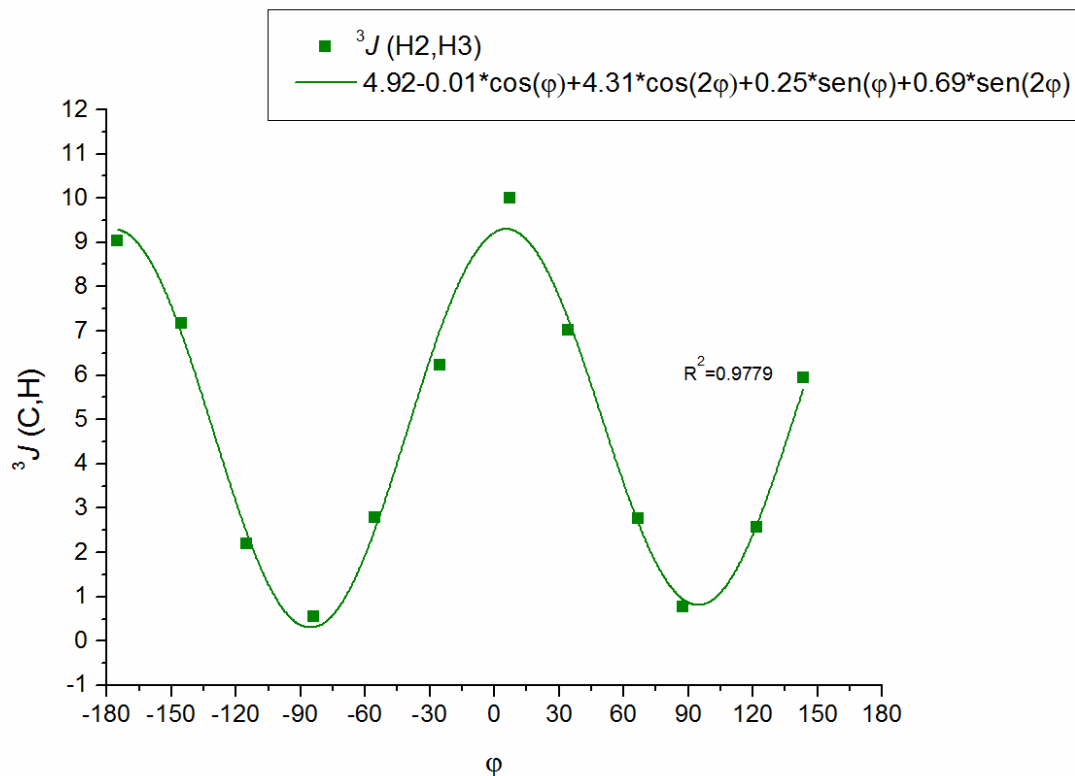
De nuevo se observa claramente un comportamiento diferente en las curvas según se considere el carbono acoplado unido a nitrógeno o unido a oxígeno. El intervalo es mayor en el caso del carbono acoplado unido a oxígeno.

En la gráfica 27 se representan los valores de $^3J(\text{C,H})$ para O-N Ac *anti*:



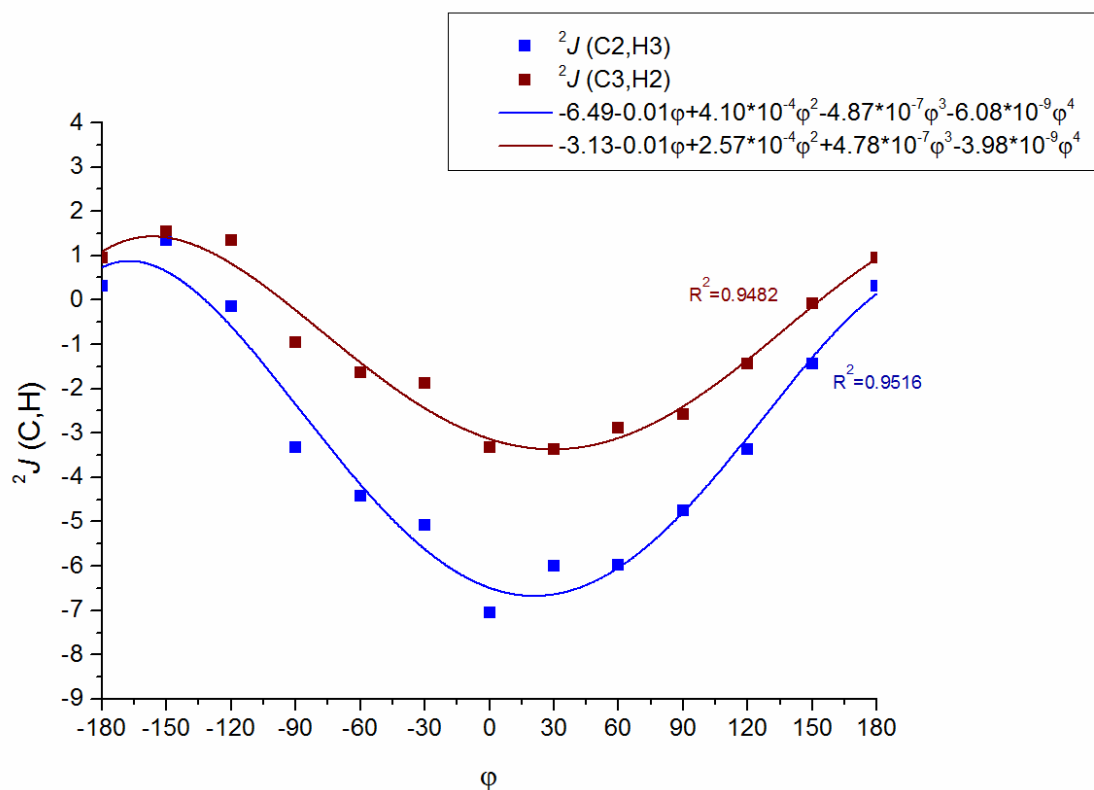
Gráfica 27. Dependencia de $^3J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro φ para el modelo O-N Ac *anti*. $^3J(\text{C1,H3})$ C- $^{\text{O}}\text{C}-^{\text{N}}\text{C}-\text{H}$ en azul y $^3J(\text{C4,H2})$ C- $^{\text{N}}\text{C}-^{\text{O}}\text{C}-\text{H}$ en granate. Intervalo: 0 a 6 Hz.

Y los valores de $^3J(\text{H,H})$ para el modelo O-N Ac *anti* (ver gráfica 28):



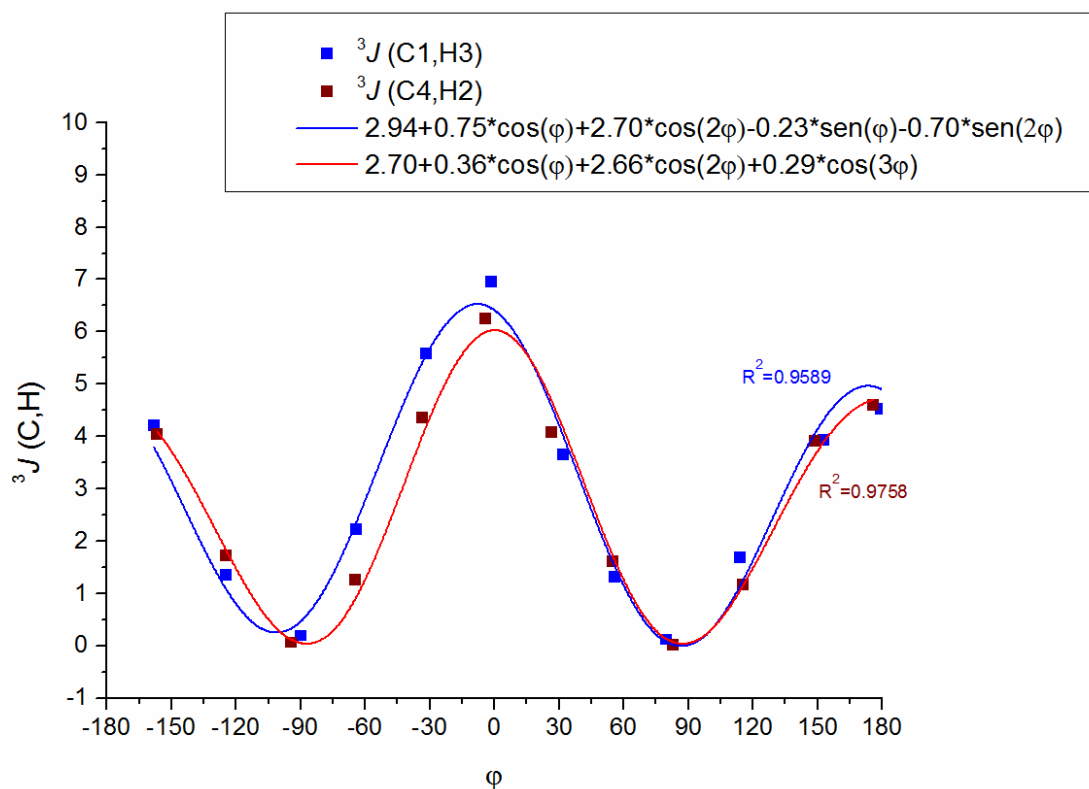
Gráfica 28. Dependencia de $^3J(\text{H,H})$ con el ángulo diedro φ $\text{H}-^{\text{O}}\text{C}-^{\text{N}}\text{C}-\text{H}$ para el modelo O-N Ac *anti*. Intervalo: 0 a 10 Hz.

De forma análoga, se representan los valores de $^2J(C,H)$ obtenidos de los cálculos en Gaussian para el modelo O-N Ac *sin* (ver gráfica 29):



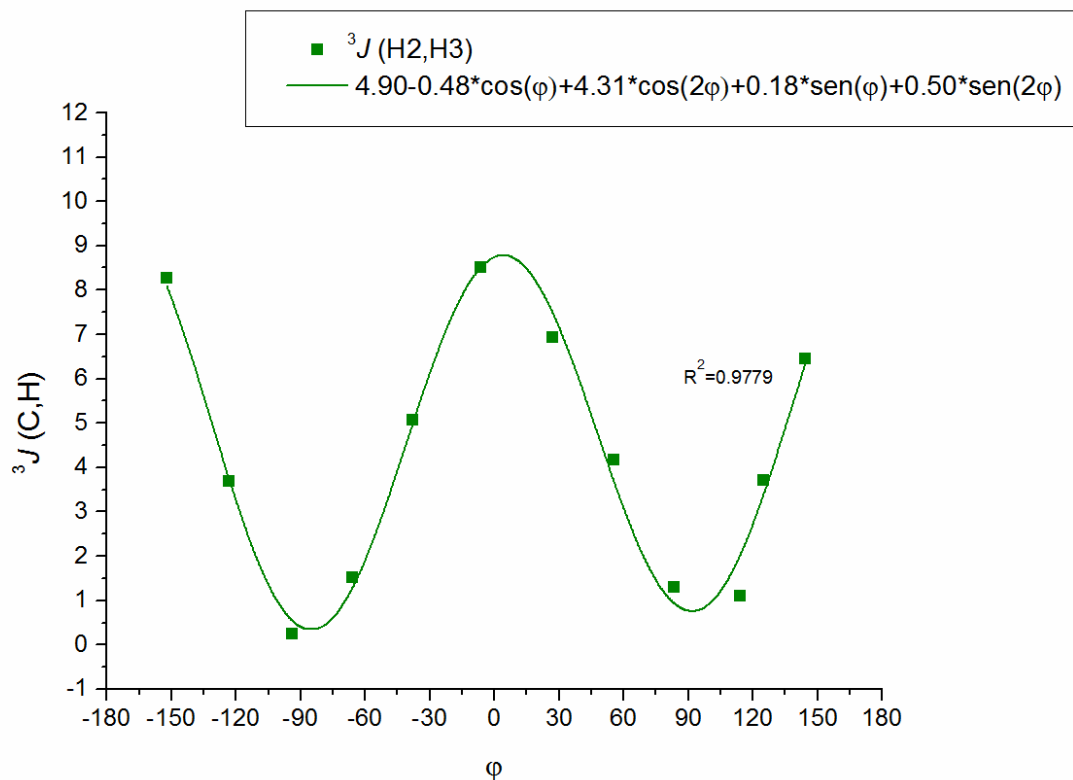
Gráfica 29. Dependencia de $^2J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ para el modelo O-N Ac *sin*. $^2J(C2,H3)$ O-C- N C-H en azul y $^2J(C3,H2)$ N-C- O C-H en granate. **Intervalo: -7 a 1 Hz para $^2J(C2,H3)$ y -3 a 1 Hz para $^2J(C3,H2)$.**

En la gráfica 30 se representan los valores de $^3J(C,H)$ para el modelo O-N Ac *sin*:



Gráfica 30. Dependencia de $^3J(C,H)$ con el ángulo diedro φ para el modelo O-N Ac sin. $^3J(C1,H3)$ C- $^{13}C-N-C-H$ en azul y $^3J(C4,H2)$ C- $^{13}C-O-C-H$ en granate. Intervalo: 0 a 7 Hz.

Y los valores de $^3J(H,H)$ para el modelo O-N Ac sin (ver gráfica 31):



Gráfica 31. Dependencia de $^3J(H,H)$ con el ángulo diedro φ H- $^{13}C-N-C-H$ para el modelo O-N Ac sin. Intervalo: 0 a 9 Hz.

2.3.2.4. Modelo O-N Ac según el conjunto base empleado por Serianni y col. (modelo O-N Ac Serianni)

Se realiza el mismo estudio para el modelo acetilado del apartado 2.3.2.3 pero usando el conjunto base empleado por Serianni y col.⁴⁰ (ver figura 23), que se denominará O-N Ac Serianni:

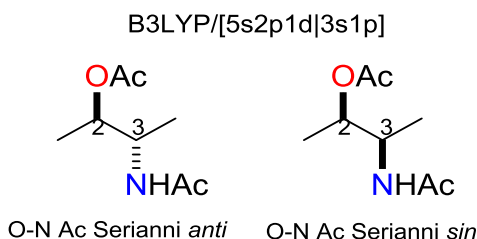


Figura 23. Modelos computacionales O-N Ac Serianni, con el funcional y conjunto base utilizado.

En este caso, se realizó el estudio teniendo en cuenta dos ángulos diedros: **O**-C2-C3-H3 y **N**-C3-C2-H2, para así obtener un mayor número de puntos para construir las curvas (ver figura 24):

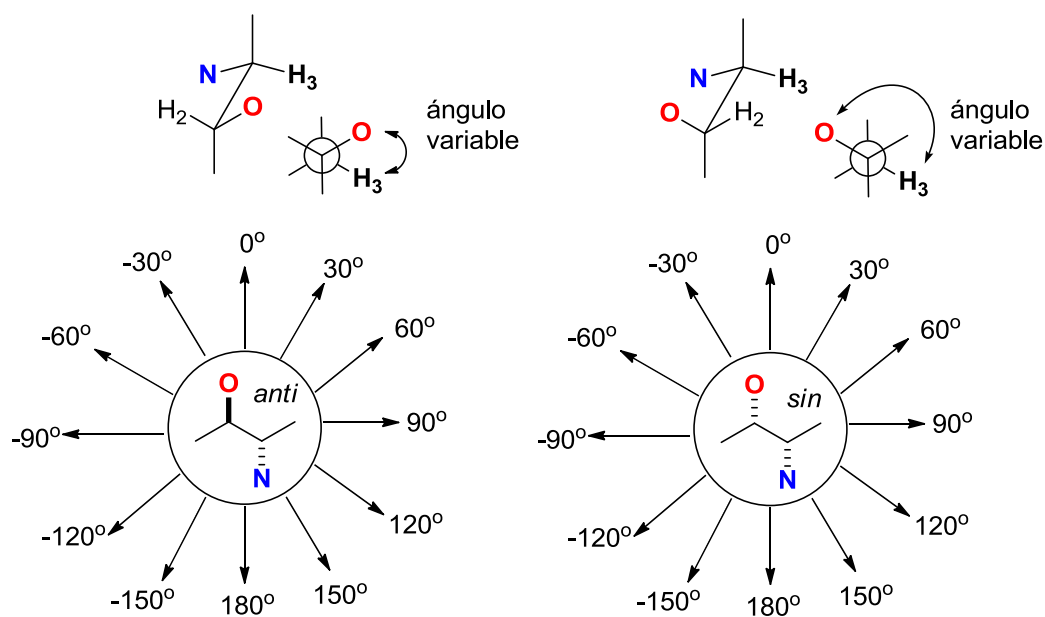
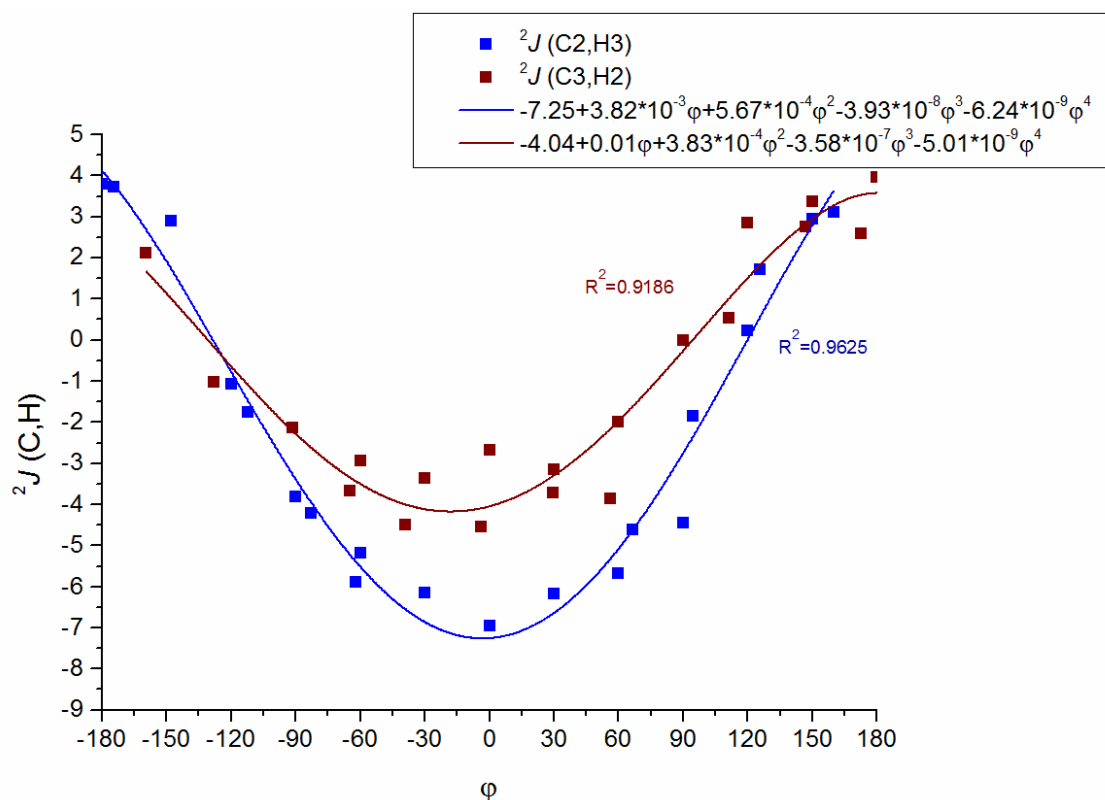


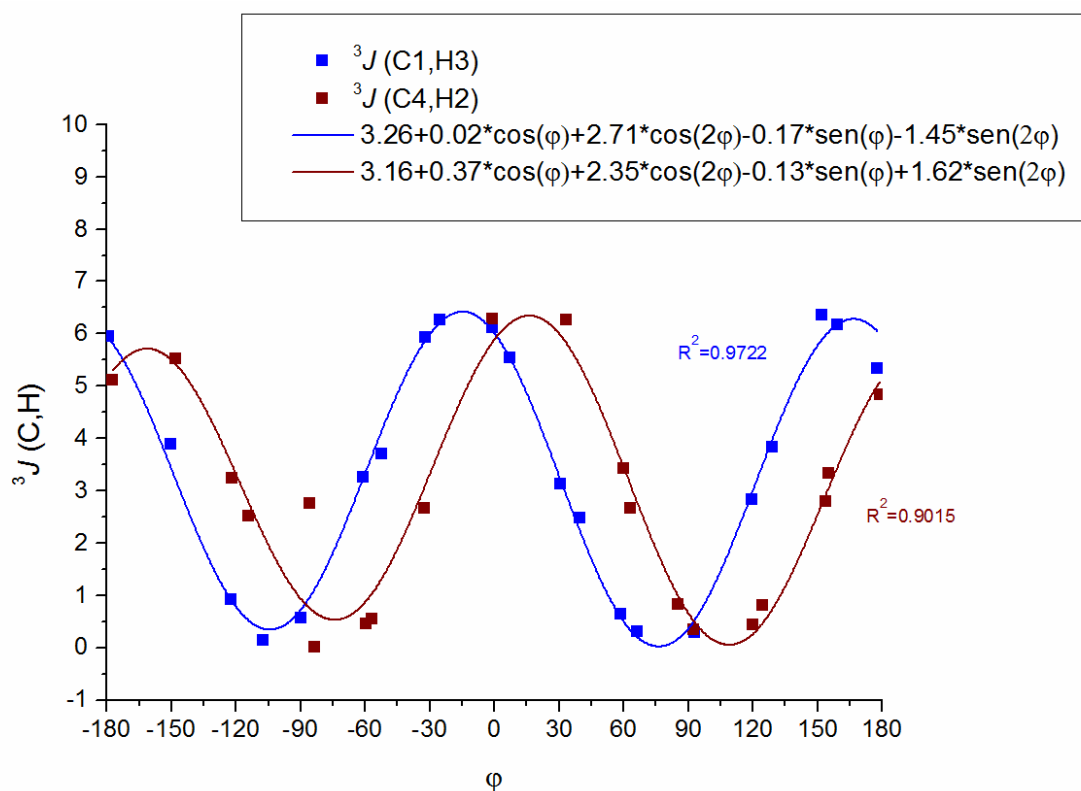
Figura 24. Variación del ángulo diedro de 30° en 30° para la obtención de los conformeros posibles para las configuraciones *anti* y *sin*. Se pone como ejemplo la variación del ángulo O-C2-C3-H3. Se realizó de forma equivalente para el ángulo N-C3-C2-H2.

Se representan en la gráfica 32 los valores de $^2J(\text{C,H})$ obtenidos de los cálculos en Gaussian para el modelo O-N Ac Serianni *anti*:



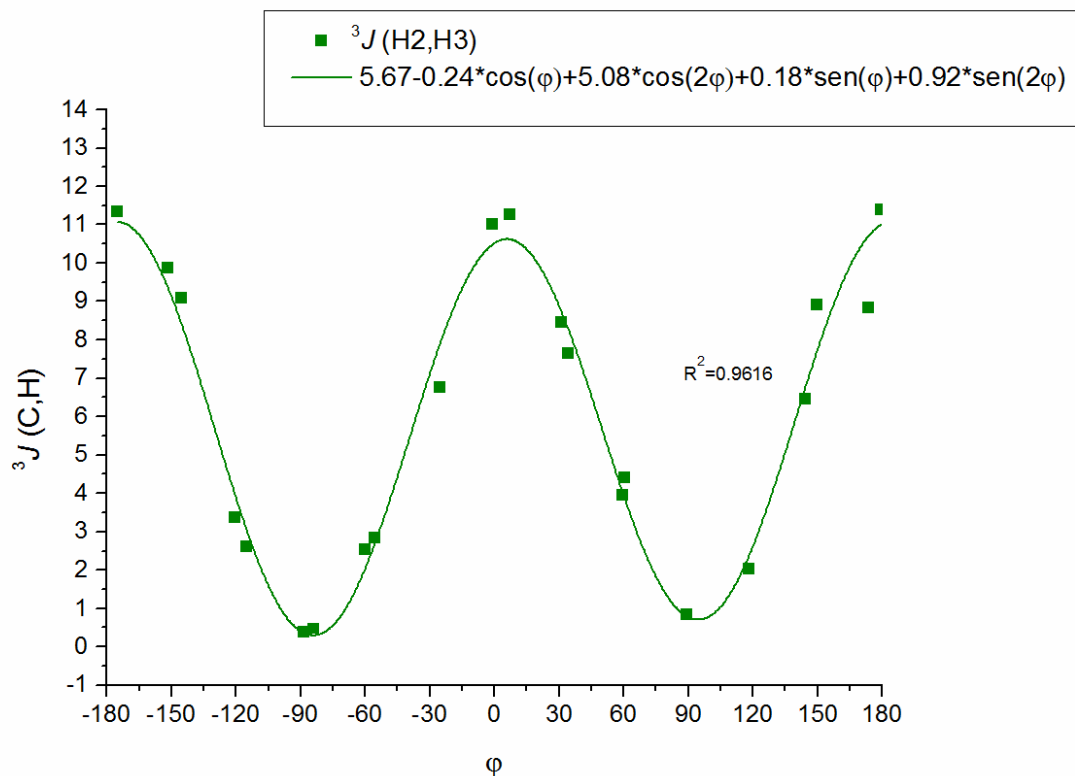
Gráfica 32. Dependencia de $^2J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ para el modelo O-N Ac Serianni *anti*. $^2J(C2,H3)$ O-C- N C-H en azul y $^2J(C3,H2)$ N-C- O C-H en granate. **Intervalo: -7 a 4 Hz para $^2J(C2,H3)$ y -4 a 3 Hz para $^2J(C3,H2)$.**

En la gráfica 33 se representan los valores de $^3J(C,H)$ para O-N Ac Serianni *anti*:



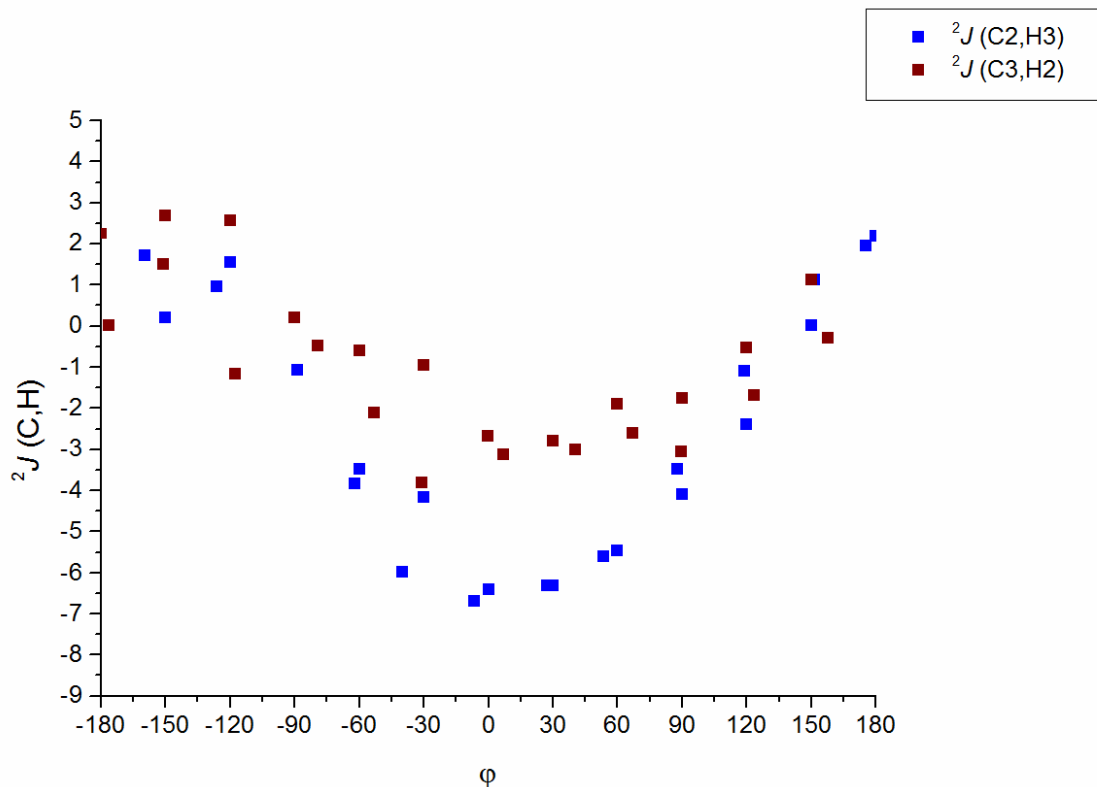
Gráfica 33. Dependencia de $^3J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ para el modelo O-N Ac Serianni *anti*. $^3J(C1,H3)$ C^OC^NC-H en azul y $^3J(C4,H2)$ C^NC^OC-H en granate. **Intervalo: 0 a 6 Hz.**

Y los valores de $^3J(H,H)$ para el modelo O-N Ac Serianni *anti* (ver gráfica 34):



Gráfica 34. Dependencia de $^3J(H,H)$ con el ángulo diedro ϕ H^OC^NC-H para el modelo O-N Ac Serianni *anti*. **Intervalo: 0 a 11 Hz.**

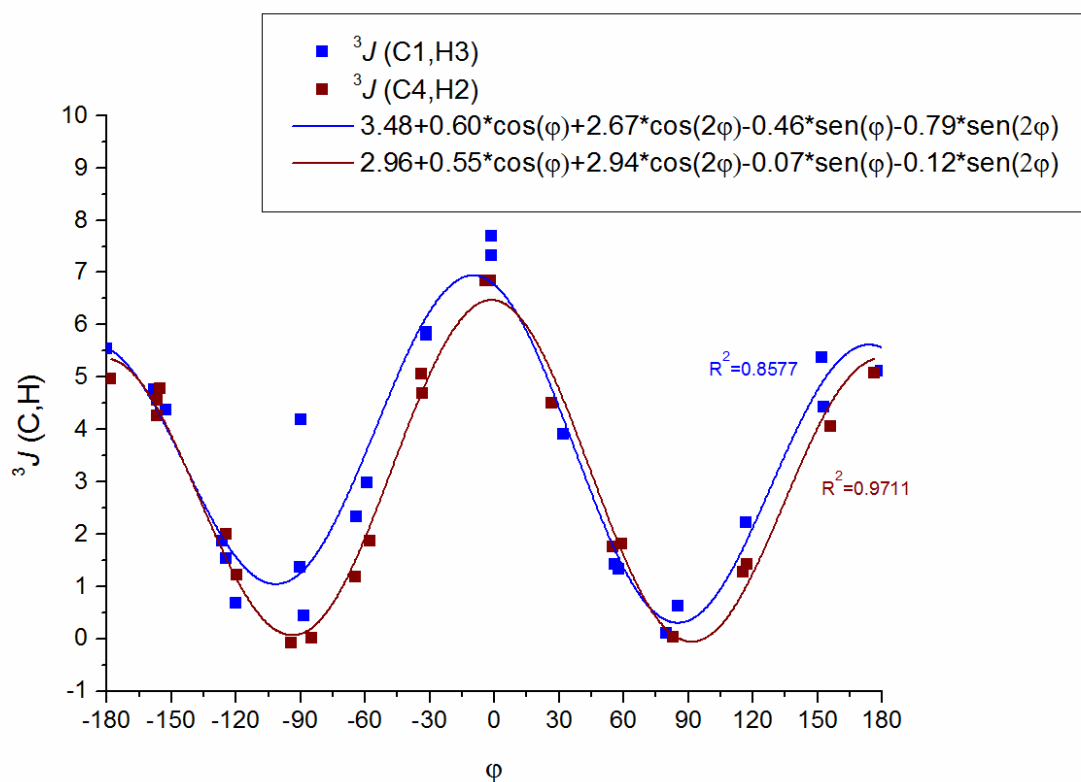
De forma análoga, se representan los valores de $^2J(C,H)$ obtenidos de los cálculos en Gaussian para el modelo O-N Ac Serianni *sin* (ver gráfica 35):



Gráfica 35. Dependencia de $^2J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ para el modelo O-N Ac Serianni *sin*. $^2J(C2,H3)$ O-C- N C-H en azul y $^2J(C3,H2)$ N-C- O C-H en granate. **Valor máximo -7 Hz, valor mínimo 3 Hz (en valor absoluto)**

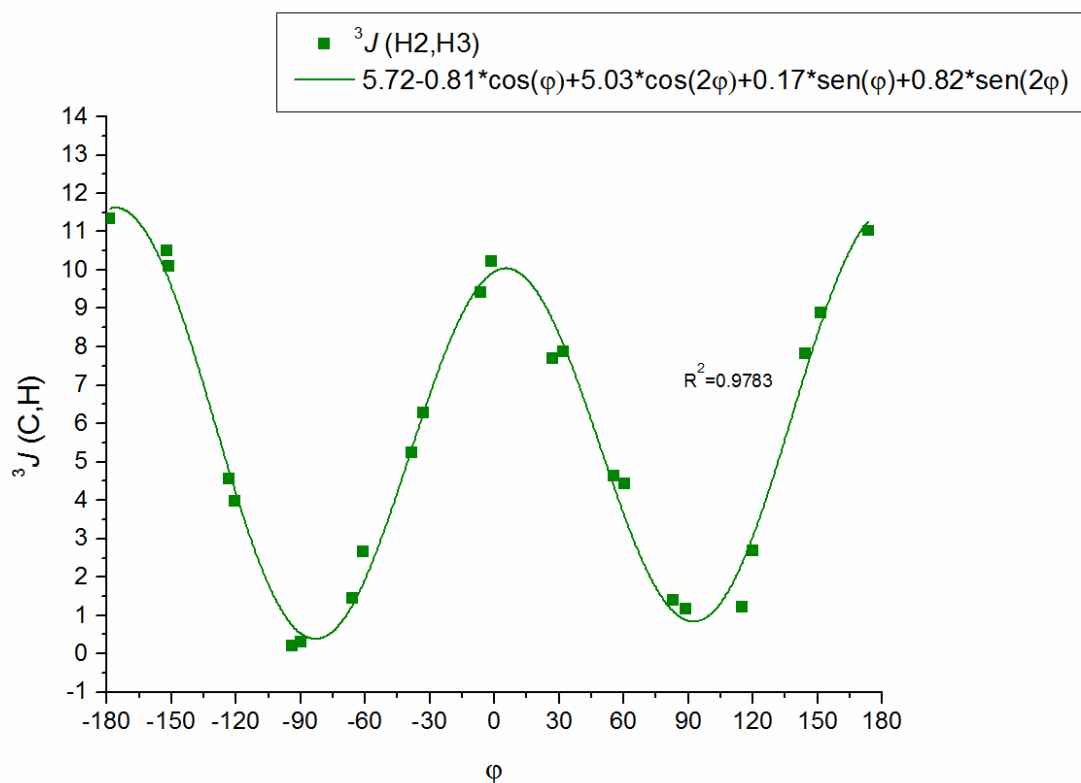
Como en el caso del modelo O-N simple *sin*, en el modelo O-N Ac Serianni *sin* los valores de la constante de acoplamiento $^2J(C,H)$ no se pudieron ajustar a una curva tipo Karplus.

En la gráfica 36 se representan los valores de $^3J(C,H)$ para el modelo O-N Ac Serianni *sin*:



Gráfica 36. Dependencia de $^3J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ para el modelo O-N Ac Serianni *sin*. $^3J(C1,H3)$ C^OC^NC-H en azul y $^3J(C4,H2)$ C^NC^OC-H en granate. Intervalo: 0 a 7 Hz.

Y los valores de $^3J(H,H)$ para el modelo O-N Ac Serianni *sin* (ver gráfica 37):



Gráfica 37. Dependencia de $^3J(H,H)$ con el ángulo diedro ϕ H^OC^NC-H para el modelo O-N Ac Serianni *sin*. Intervalo: 0 a 11 Hz.

2.3.2.5. Comparación de los modelos O-N

A continuación se realiza una comparación de los intervalos de $^3J(\text{H,H})$, $^3J(\text{C,H})$ y $^2J(\text{C,H})$ obtenidos para los modelos O-N. Para cada modelo se toma el intervalo más grande combinando las configuraciones *anti* y *sin* (ver tabla 10):

Tabla 10. Intervalo de valores de $^3J(\text{H,H})$, $^3J(\text{C,H})$ y $^2J(\text{C,H})$ en derivados O-N según el modelo y el conjunto base utilizado.

MODELO	$^3J(\text{H,H})$ (Hz)	$^3J(\text{C,H})$ (Hz)*	$^2J(\text{C,H})$ (Hz)*
O-N simple	0-10	0-9	-8 a -2 ^a
O-N simple	0-10	0-9	-5 a -2 ^b
O-N simple Serianni	0-11	0-9	-8 a 3 ^a
O-N simple Serianni	0-11	0-9	-3 a 0 ^b
O-N Ac	0-10	0-7	-8 a 2 ^a
O-N Ac	0-10	0-7	-4 a 3 ^b
O-N Ac Serianni	0-11	0-7	-7 a 4 ^a
O-N Ac Serianni	0-11	0-7	-4 a 3 ^b
O-N^a	0-10	0-8	-8 a 3 ^a
N-O^b	0-10	0-8	-5 a 3 ^b

^aEl carbono acoplado está unido a O, el ángulo diedro es O-C-^NC-H. ^bEl carbono acoplado está unido a N, el ángulo diedro es N-C-^OC-H. *Se toma el intervalo más amplio teniendo en cuenta las configuraciones *anti* y *sin*.

Como se puede observar, los valores de $^3J(\text{H,H})$ son similares en todos los casos, existiendo una diferencia de 1 Hz en el límite superior entre el modelo O-N simple y O-N Serianni, y del mismo modo entre O-N Ac y O-N Ac Serianni. Para el caso de $^3J(\text{C,H})$, el intervalo es el mismo para los modelos simples (O-N simple y O-N simple Serianni) y para los modelos acetilados (O-N Ac y O-N Ac Serianni). La única diferencia entre ambos modelos se encuentra en el límite superior, ya que para el caso de los modelos simples el intervalo es de 0-9 Hz y en el caso de los modelos acetilados es 2 Hz menor (intervalo de 0-7 Hz). Donde más discrepancia de resultados se observa es en el caso de $^2J(\text{C,H})$, ya que además de tener en cuenta el átomo electronegativo al que está unido el carbono acoplado (casos representados con los superíndices a y b de la tabla), cada modelo O-N presenta intervalos de valores diferentes entre sí, según los sustituyentes presentes y el conjunto base empleado en el cálculo. Si se hace una media de los resultados obtenidos para los distintos modelos O-N, se puede establecer un intervalo de valores final, representados en gris en la tabla 10, según el carbono acoplado esté unido a O (O-C-^NC-H, sistema O-N) o unido a N (N-C-^OC-H, sistema N-O).

2.3.3. Modelo N-N

Siguiendo el mismo procedimiento que en los casos anteriores, se emplearon en primer lugar dos modelos constituidos por estructuras de cuatro carbonos con sustituyentes nitrogenados acetilados en las posiciones 2 y 3 (ver figura 25):

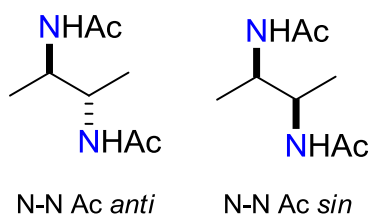


Figura 25. Modelos computacionales N-N Ac.

Dado que no se obtuvieron los resultados deseados con estos modelos porque los valores de las constantes de acoplamiento con respecto al ángulo diedro no se pudieron ajustar a una curva tipo Karplus, se probó con un modelo más sencillo, constituido por dos grupos amina (ver figura 26):

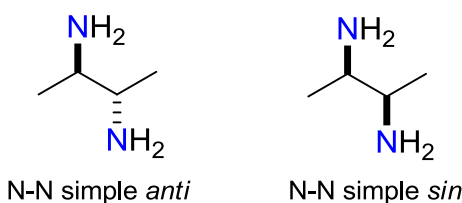


Figura 26. Modelos computacionales N-N simple.

Desafortunadamente, tampoco se obtuvieron los resultados deseados. De nuevo, los valores de las constantes de acoplamiento con respecto al ángulo diedro no se pudieron ajustar a una curva tipo Karplus. Por ello, se probó con un tercer modelo que contiene dos grupos azida en los carbonos 2 y 3 (ver figura 27):

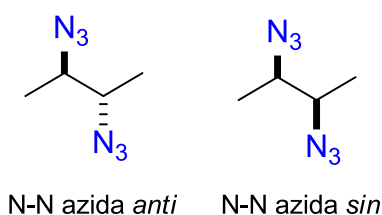
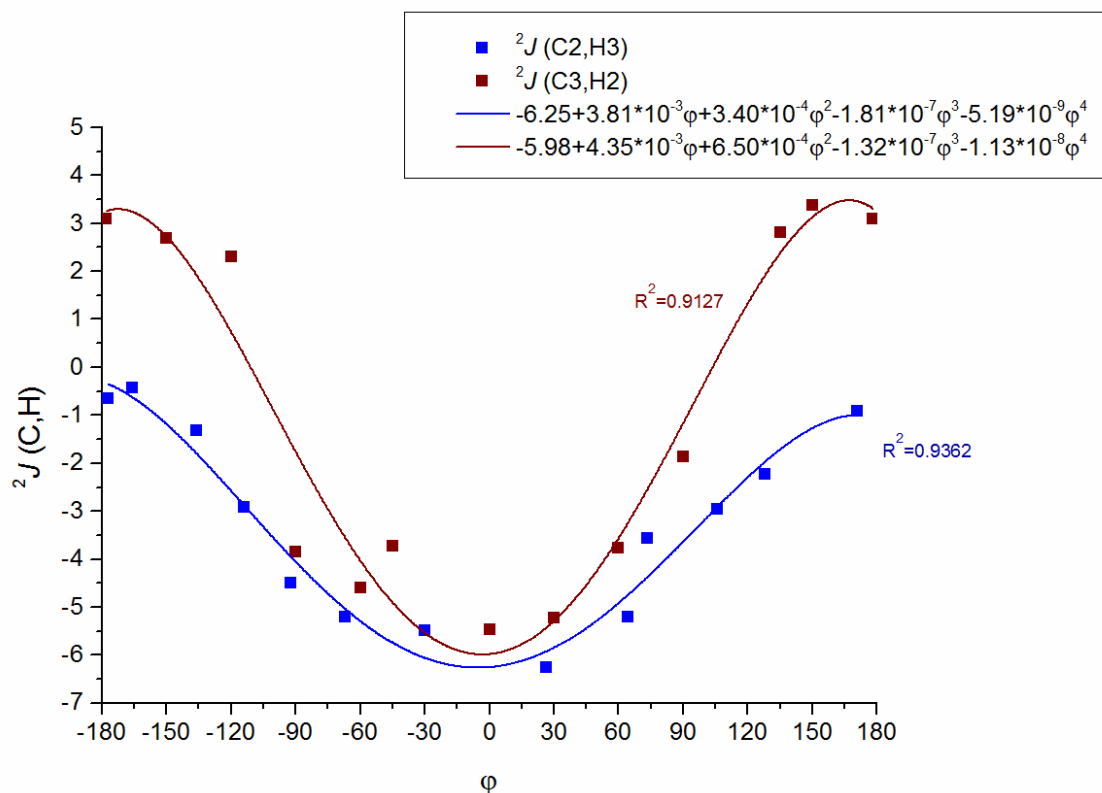


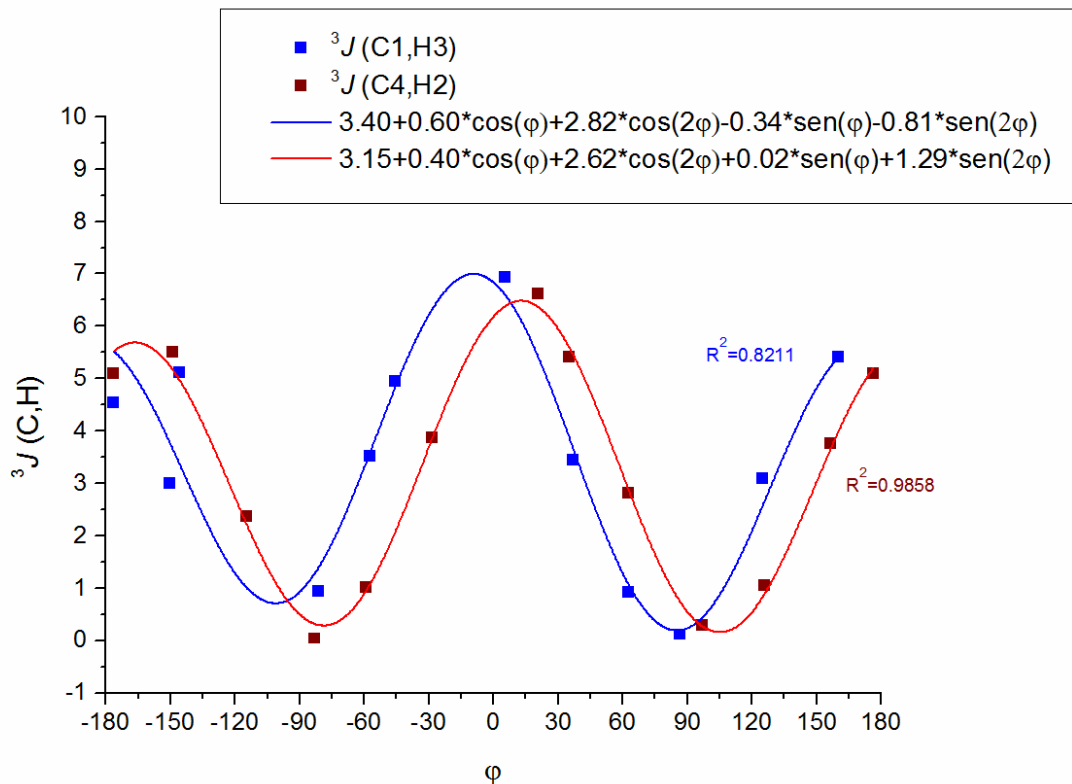
Figura 27. Modelos computacionales N-N azida.

Se representan los valores de $^2J(\text{C,H})$ obtenidos de los cálculos DFT en Gaussian para el modelo N-N azida *anti* en una gráfica (ver gráfica 38):



Gráfica 38. Dependencia de ${}^2J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro φ N-C-N-C-H para el modelo N-N azida *anti*. ${}^2J(\text{C2,H3})$ en azul y ${}^2J(\text{C3,H2})$ en granate. **Intervalo: -6 a 3 Hz.**

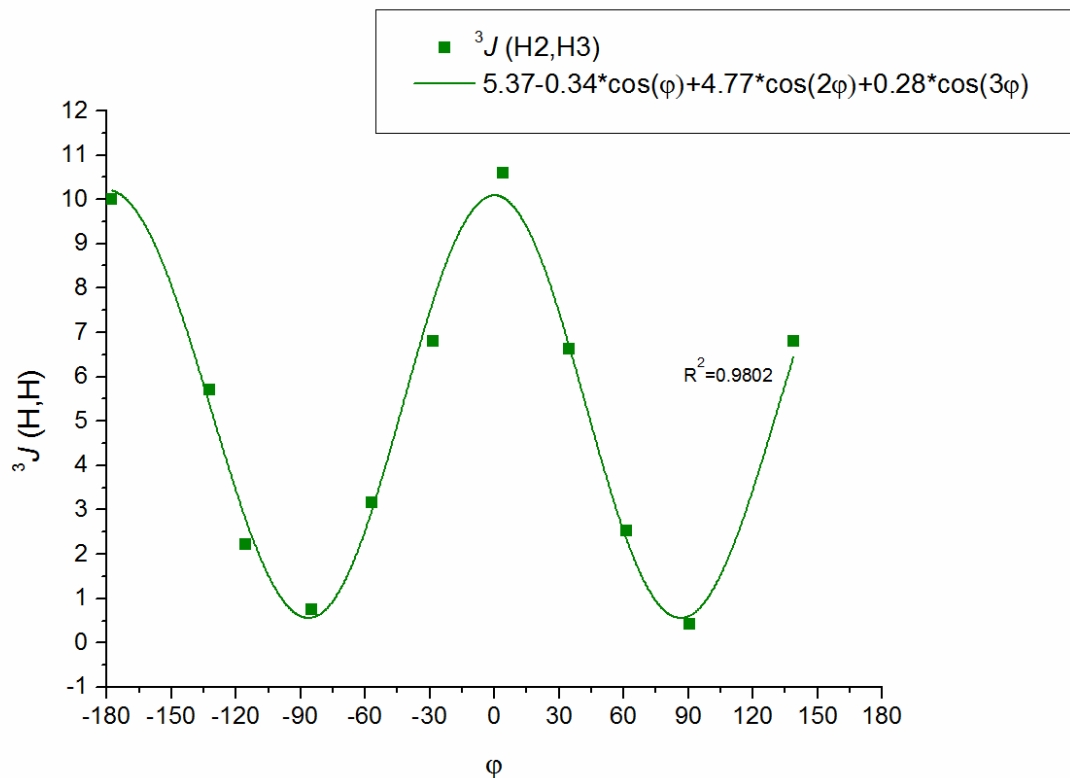
En la gráfica 39 se representan los valores de ${}^3J(\text{C,H})$ para N-N azida *anti*:



Gráfica 39. Dependencia de ${}^3J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro φ C-N-C-N-C-H para el modelo N-N azida *anti*. ${}^3J(\text{C1,H3})$ en azul y ${}^2J(\text{C4,H2})$ en granate. **Intervalo: 0 a 7 Hz.**

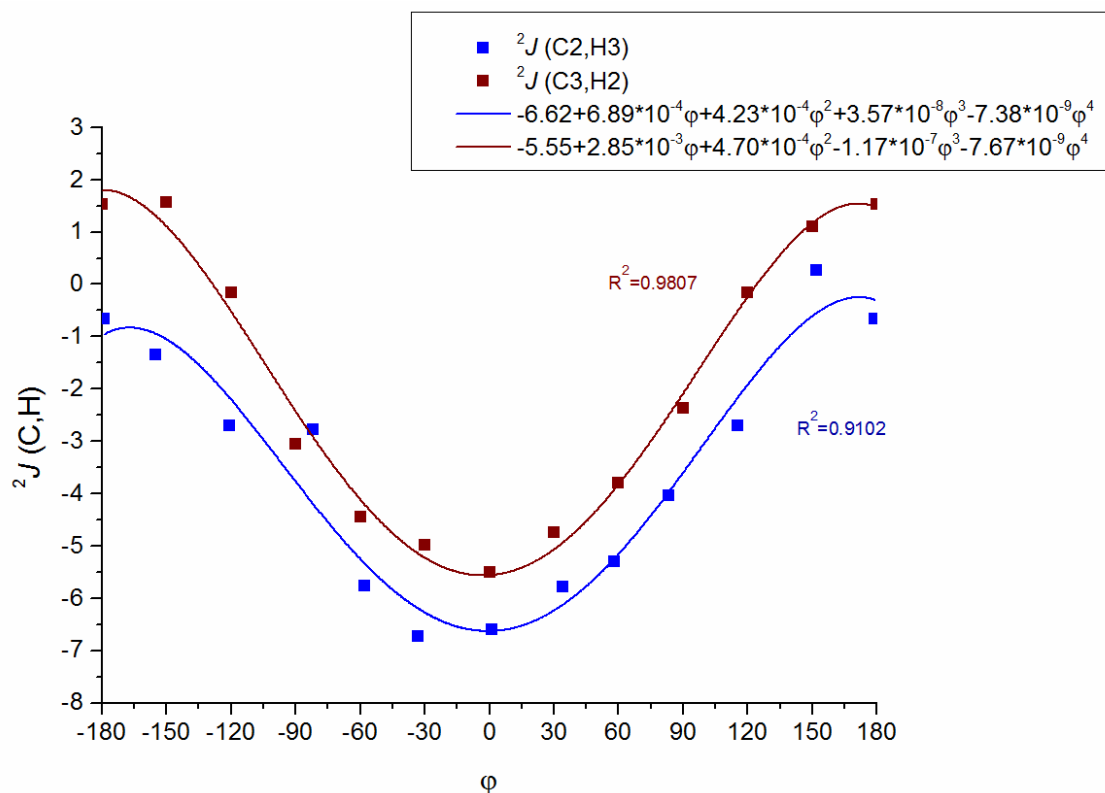
Como en el caso del modelo O-N simple, se observa que los máximos y mínimos coinciden con los calculados para modelos diaminos por Bifulco y col.,^{43b} es decir, de 0 a 7 Hz.

En la gráfica 40 se representan los valores de $^3J(\text{H},\text{H})$ para el modelo N-N azida *anti*:



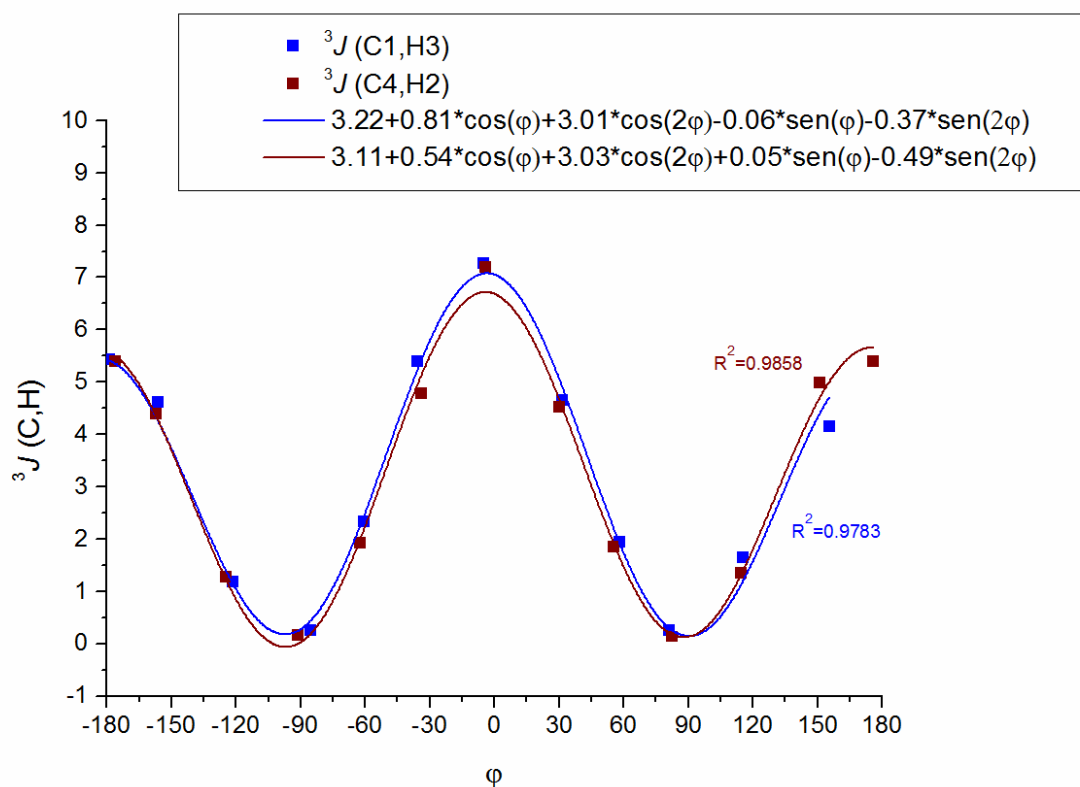
Gráfica 40. Dependencia de $^3J(\text{H},\text{H})$ con el ángulo diedro ϕ $\text{H}-^{\text{N}}\text{C}-^{\text{N}}\text{C}-\text{H}$ para el modelo N-N azida *anti*. Intervalo: 0 a 10 Hz.

De forma análoga, se representan los valores de $^2J(\text{C},\text{H})$ obtenidos de los cálculos DFT en Gaussian para el modelo N-N azida *sin* (ver gráfica 41):



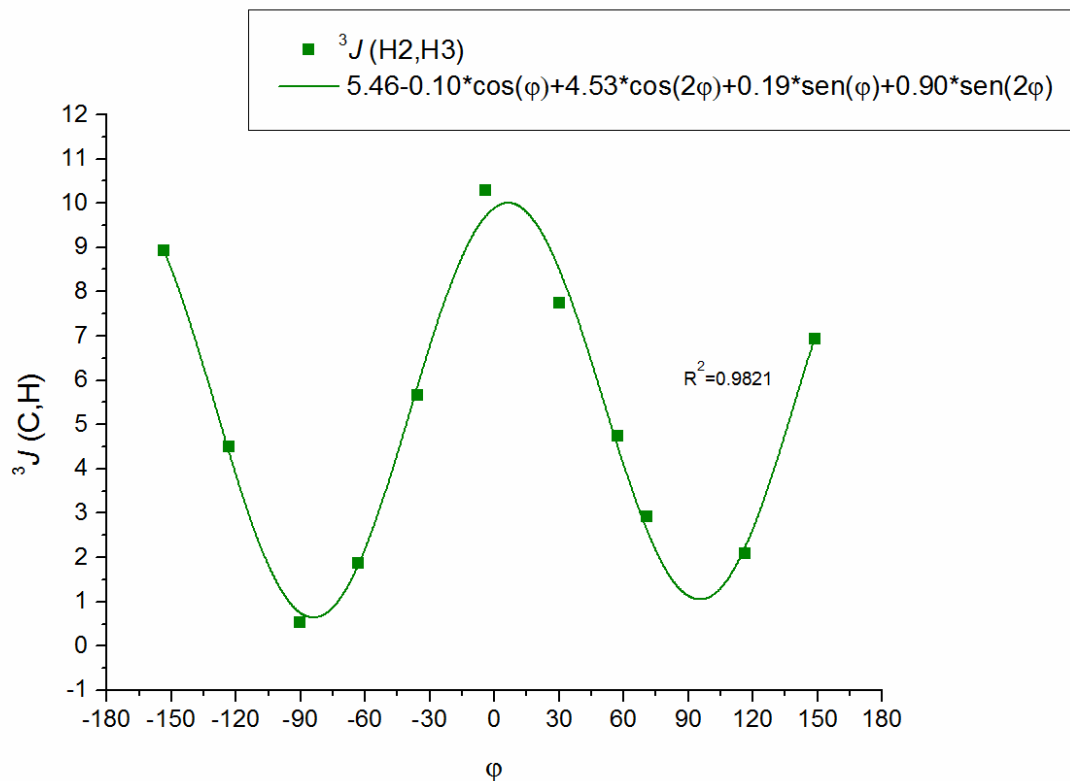
Gráfica 41. Dependencia de ${}^2J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ N-C-N para el modelo N-N azida *sin*. ${}^2J(C2,H3)$ en azul y ${}^2J(C3,H2)$ en granate. **Intervalo: -7 a 2 Hz.**

En la gráfica 42 se representan los valores de ${}^3J(C,H)$ para el modelo N-N azida *sin*:



Gráfica 42. Dependencia de $^3J(C,H)$ con el ángulo diedro φ $C-N-C-N$ para el modelo N-N azida *sin*. $^3J(C1,H3)$ en azul y $^3J(C4,H2)$ en granate. Intervalo: 0 a 7 Hz.

Y los valores de $^3J(H,H)$ para el modelo N-N azida *sin* (ver gráfica 43):



Gráfica 43. Dependencia de $^3J(H,H)$ con el ángulo diedro φ $H-N-C-N$ para el modelo N-N *sin* azida. Intervalo: 0 a 10 Hz.

En la tabla 11 se resumen los intervalos obtenidos para el modelo N-N azida:

Tabla 11. Intervalo de valores de $^3J(\text{H,H})$, $^3J(\text{C,H})$ y $^2J(\text{C,H})$ para el modelo N-N azida.

MODELO	$^3J(\text{H,H})$ (Hz)	$^3J(\text{C,H})$ (Hz)	$^2J(\text{C,H})$ (Hz) ^a
N-N azida	0-10	0-7	-7 a 3

^aSe toma el intervalo más amplio teniendo en cuenta las configuraciones *anti* y *sin*.

2.3.4. Curvas tipo Karplus para O-C, O-O, O-N, y N-N.

Como se mencionó al principio del capítulo, el objetivo era llegar a construir curvas tipo Karplus para establecer los intervalos de valores de $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ de forma similar a los que propuso en su momento Murata y col.,^{27a} pero para el caso de modelos O-N y N-N. Se consideran los intervalos obtenidos en los cálculos computacionales previamente presentados, y se propone como simplificaciones (ver figura 28):

- Para $^3J(\text{H,H})$ y $^3J(\text{C,H})$, se considerará una curva simétrica con un solo mínimo
- Para $^2J(\text{C,H})$, tendrán forma de curva simétrica con un solo mínimo, excepto los sistemas procedentes del modelo **O-N**, que se considerarán dos curvas según el ángulo diedro sea **O-C-N-C-H** representada en rojo (sistema **O-N**) ó **N-C-O-C-H**, representado en azul (sistema **N-O**) (ver curva i en figura 28). (Nota: “Sistema” se refiere al enlace C-C en relación 1,2 estudiado y “modelo” se refiere a la molécula, que puede contener uno o varios sistemas)

Nótese la diferencia en la escala horizontal, para las curvas $^3J(\text{C/H,H})$ va desde 0° hasta 180° y para $^2J(\text{C,H})$ va desde -180° hasta 180°.

Con el fin de clasificar cualitativamente las constantes de acoplamiento, se empleará la siguiente nomenclatura:

S (small) - valor pequeño para la constante de acoplamiento

M (medium) - valor mediano para la constante de acoplamiento

L (large) - valor grande para la constante de acoplamiento

Los términos S, M y L se refieren siempre a valor absoluto. Se fija una franja de 1 Hz (marcadas en amarillo en la figura 28) en la que el valor se considerará intermedio, S-M (pequeño-mediano) ó M-L (mediano-grande) según cada caso.

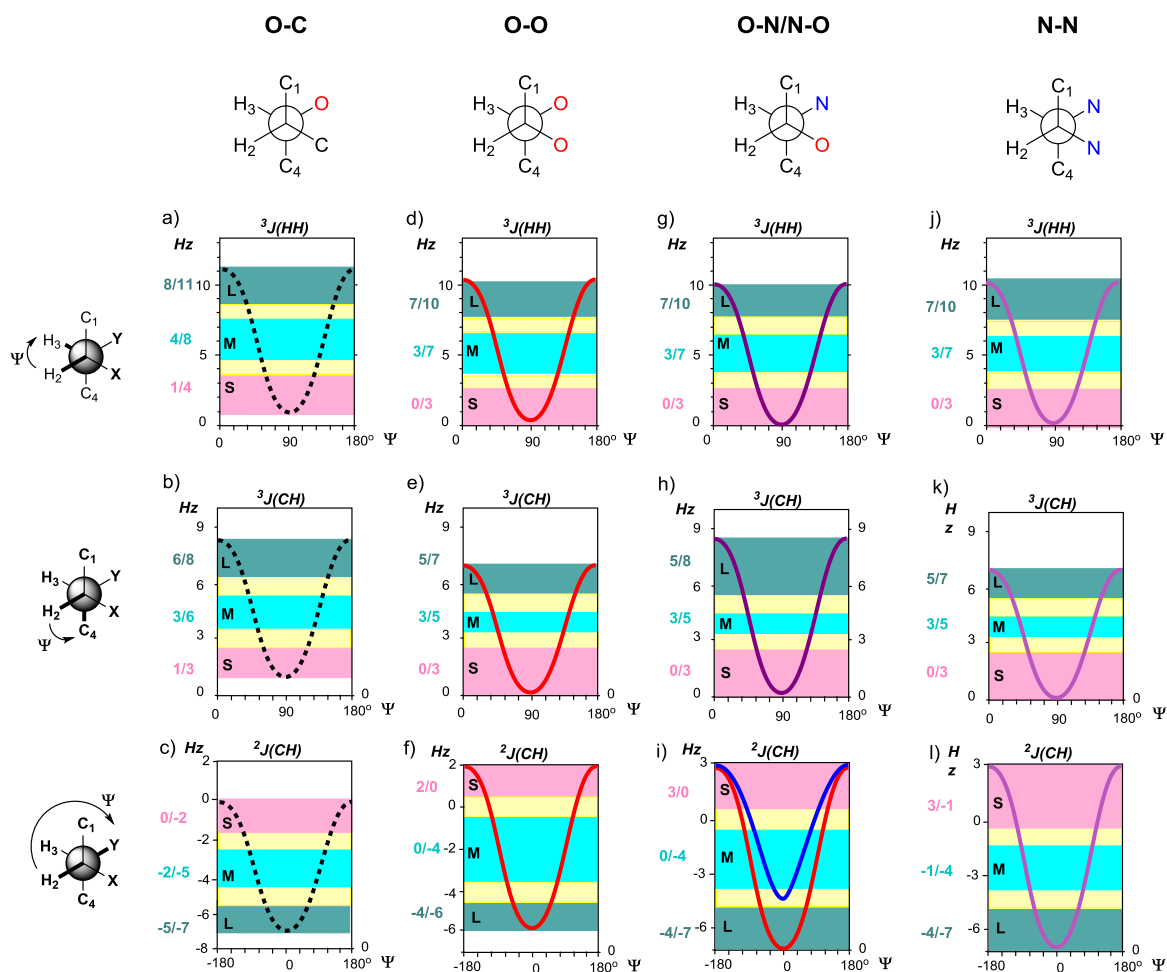


Figura 28. Curvas de $^3J(H,H)$, $^3J(C,H)$ y $^2J(C,H)$ en función del ángulo diedro. Curva para el sistema O-C adaptada de referencia 27a.

Cabe destacar que para el sistema O-C no se conoce el fondo de la curva, ya que Murata y col. establecieron el intervalo de valores teniendo en cuenta únicamente conformaciones alternadas (disposiciones antiperiplanar y sinclinal entre los átomos implicados en el acoplamiento) por lo que no se conocen los valores que tomarían las constantes de acoplamiento en ángulos de 90° en el caso de $^3J(C/H,H)$ o 0° en el caso de $^2J(C,H)$. Por ello, se representan en la figura 28 como curvas discontinuas.

A modo resumen se representan en la tabla 12 los resultados de la figura 28 en comparación con los modelos estudiados por Murata y col. (ver tabla 6 capítulo 1):

Tabla 12. Intervalo de valores de $^3J(\text{H,H})$, $^3J(\text{C,H})$ y $^2J(\text{C,H})$ en derivados O-C, O-O, O-N y N-N. Los sistemas N-O y O-N proceden ambos del modelo O-N.

SISTEMA	$^3J(\text{H,H})$ (Hz)		$^3J(\text{C,H})$ (Hz)		$^2J(\text{C,H})$ (Hz)	
	grande	pequeña	grande	pequeña	pequeña	grande
O-C^a	8-11	1-4	6-8	1-3	0 a -2	-5 a -7
O-O^b	7-10	0-3	5-7	0-3	2 a 0	-4 a -6
O-N	7-10	0-3	5-8	0-3	3 a -1 ^c	-5 a -8 ^c
N-O	7-10	0-3	5-8	0-3	3 a 0 ^d	-2 a -5 ^d
N-N	7-10	0-3	5-7	0-3	3 a -1	-4 a -7

^aAdaptada de referencia 27a. ^bCombinación de referencia 27a y los resultados teóricos obtenidos para el modelo O-O. ^cEl carbono acoplado está unido a O, el ángulo diedro es O-C-^NC-H. ^dEl carbono acoplado está unido a N, el ángulo diedro es N-C-^OC-H.

Como se puede observar en la tabla 12, el intervalo de valores para el sistema dioxigenado (O-O) es una combinación de los resultados obtenidos teóricamente con los predichos por Murata y col. en su publicación original, tal como se explicó en la tabla 10 del apartado 2.3.1.2.b. Para los modelos O-N y N-N, *se obtienen unos intervalos sobre los que no existían estudios previos de estas características*, en los que además, en el caso de los dos sistemas procedentes del modelo O-N, permite diferenciar dos situaciones distintas para el caso de constantes de acoplamiento a dos enlaces: según el carbono implicado en el acoplamiento esté unido a oxígeno (sistema O-N) o esté unido a nitrógeno (sistema N-O).

2.4. Medidas experimentales de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares en modelos rígidos 1,2-disustituídos

2.4.1. Diseño de los modelos

Para comprobar que los valores de las constantes de acoplamiento que se obtienen experimentalmente se ajustan a los intervalos teóricos calculados en el apartado anterior, se diseñaron unos modelos sintéticos 1,2-disustituídos que poseen diferentes ángulos diedros fijos entre los fragmentos X-C-C-Y, siendo X e Y átomos de oxígeno y nitrógeno. Estos sistemas se denominaron CH(N)-CH(O) ó CH(N)-CH(N).

Para las constantes heteronucleares a dos enlaces, se pensó en modelos en los que se varía el ángulo diedro entre el nitrógeno y el protón que se encuentra a tres enlaces de distancia, (N-H3, casos **a)-d)** en la figura 29):

Constantes de acoplamiento heteronucleares a dos enlaces:

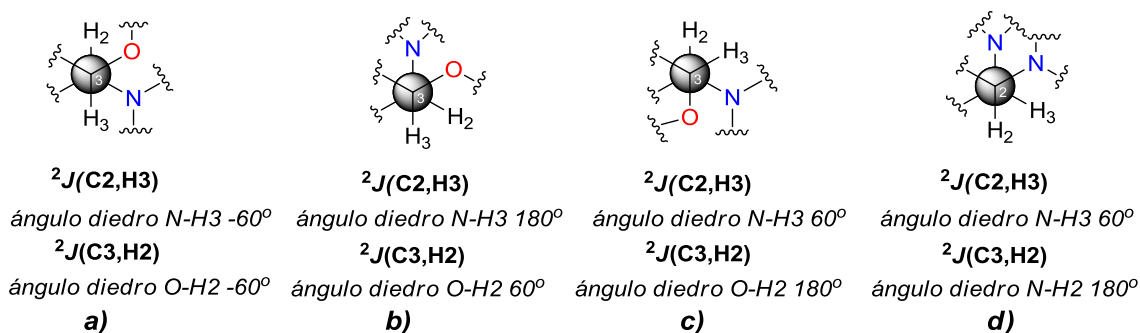


Figura 29. Diseño de modelos rígidos 1,2-disustituídos, disposiciones **a)-d)** y características estructurales necesarias en sistemas dimetínicos CH(N)-CH(O) ó CH(N)-CH(N).

Para las constantes heteronucleares a tres enlaces se empleó la misma estrategia, pero teniendo en cuenta los carbonos y los protones a tres enlaces de distancia. Este es el caso de las disposiciones **e)-h)** de la figura 30 que nos permiten disponer de ángulos diedros de 60° y 180° .

Constantes de acoplamiento heteronucleares a tres enlaces:

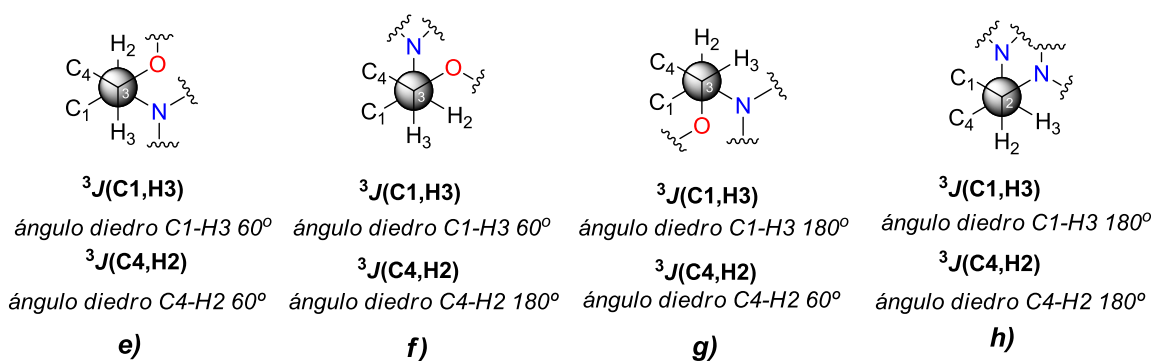


Figura 30. Diseño de modelos rígidos 1,2-disustituidos, disposiciones **e)-h)** y características estructurales necesarias en sistemas dimetínicos CH(N)-CH(O) ó CH(N)-CH(N).

Para ello, se plantearon compuestos cíclicos con equilibrios conformacionales restringidos y con ángulos fijados como los que presentan los anillos de seis miembros tipo piranósido, tal como se muestra en la figura 31:

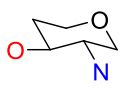
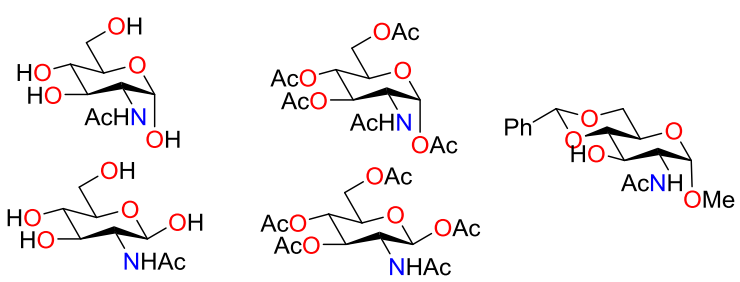
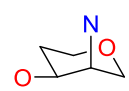
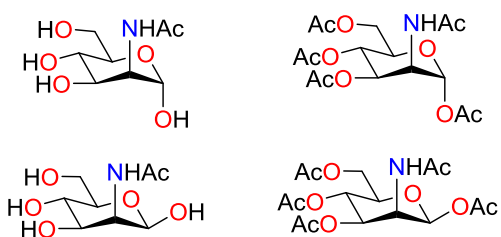
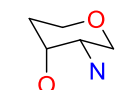
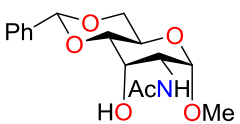
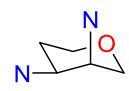
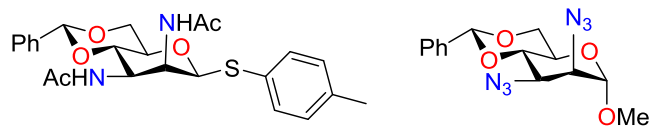
Modelos	Compuestos representativos de los modelos propuestos
 <p>(a,e)</p> <p>CH(N)-CH(O) Nec/Oec</p>	
 <p>(b,f)</p> <p>CH(N)-CH(O) Nax/Oec</p>	
 <p>(c,g)</p> <p>CH(N)-CH(O) Nec/Oax</p>	
 <p>(d,h)</p> <p>CH(N)-CH(N) Nax/Nec</p>	

Figura 31. Diseño de los compuestos necesarios que representan los modelos rígidos CH(N)-CH(O) (Nec/Oec, Nax/Oec y Nec/Oax) ó CH(N)-CH(N) (Nax/Nec) propuestos para las disposiciones a)-h) de las figuras 29 y 30.

2.4.2. Síntesis

Con el objetivo concreto de obtener los compuestos representativos de los modelos mostrados en la figura 31, se propusieron las siguientes síntesis de compuestos rígidos con ángulos fácilmente previsible y que presenten en su esqueleto carbonado uno o más átomos de nitrógeno:

2.4.2.1. Compuestos correspondientes a los modelos rígidos CH(N)-CH(O)

Estos modelos contienen un átomo de nitrógeno en la posición dos y un átomo de oxígeno en la posición tres del esqueleto de la piranosa. Los compuestos correspondientes a estos modelos son los siguientes (ver figura 32):

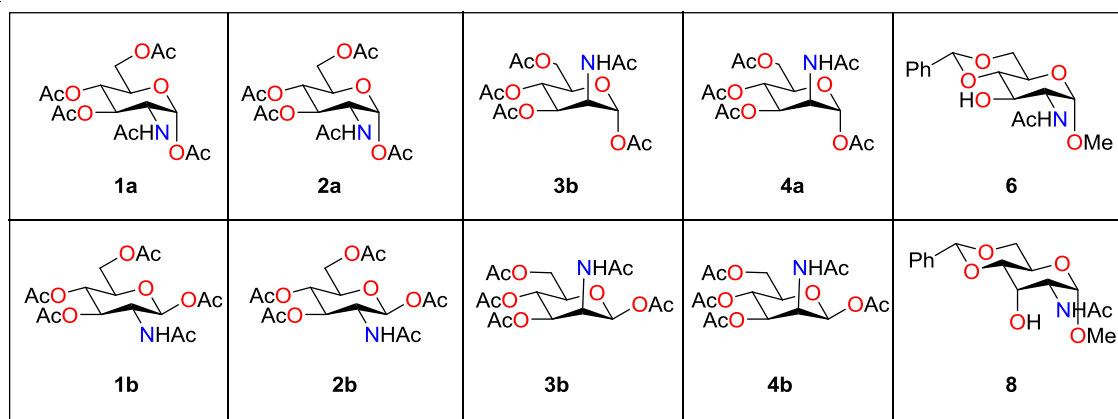
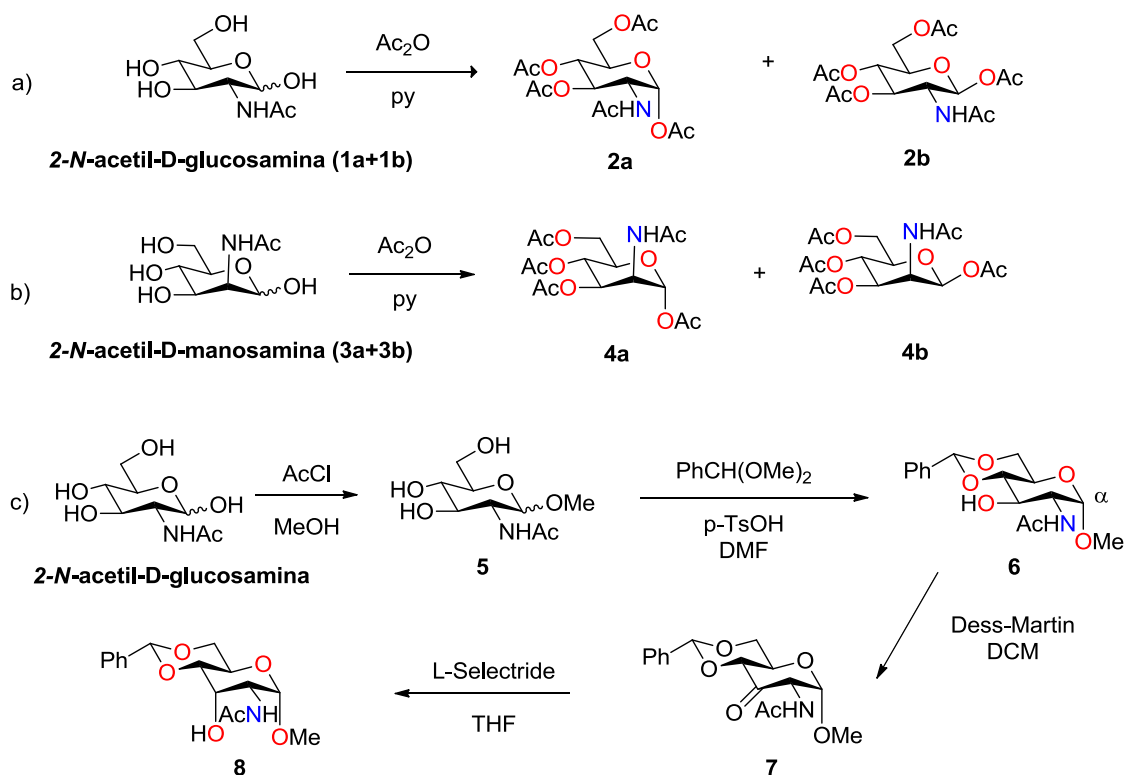


Figura 32. Compuestos **1-4**, **6** y **8** correspondientes a los modelos rígidos CH(N)-CH(O) propuestos.

Las estrategias sintéticas que se siguieron para la preparación de estos compuestos se representan en el esquema 6:



Esquema 6. Síntesis de los compuestos correspondientes a los modelos rígidos CH(N)-CH(O).

La reacción de los reactivos comerciales 2-*N*-acetil-D-glucosamina (esquema 6a) y 2-*N*-acetil-D-manosamina (esquema 6b) con una mezcla 1:1 de anhídrido acético y piridina⁴⁴ permitió obtener los compuestos **2a-b** y **4a-b**, respectivamente, como mezclas de los anómeros α y β . Los compuestos **2a** y **4a** se pudieron aislar puros mediante HPLC en fase reversa (ver parte experimental).

44. Jiménez Osés, G.; Corzana, F.; Busto, J.H.; Pérez-Fernández, M.; Peregrina, J.M.; Avenoza, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1869-1877.

Para obtener el compuesto **8**, se partió de nuevo de la 2-*N*-acetil-D-glucosamina (esquema 6c). La metilación del grupo hidroxilo de su carbono anomérico⁴⁵ originó una mezcla de los anómeros α/β , que posteriormente se hizo reaccionar con el dimetil acetal del benzaldehído en DMF, en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico. Esta reacción dio lugar exclusivamente al anómero α (compuesto **6**), que presenta los grupos hidroxilo de las posiciones 4 y 5 protegidos como grupo benciliden. La epimerización del carbono 3 mediante una oxidación a cetona con el peryodinano de Dess-Martin⁴⁶ y posterior reducción con L-Selectride,⁴⁵ permitió obtener el compuesto **8**. Este compuesto posee el grupo hidroxilo del carbono 3 del anillo de piranósido en posición axial.

2.4.2.2. Compuestos correspondientes al modelo CH(N)-CH(N)

Este modelo presenta sendos átomos de nitrógeno en las posiciones 2 y 3 del esqueleto del piranósido. Los compuestos correspondientes a este modelo son los siguientes (ver figura 33):

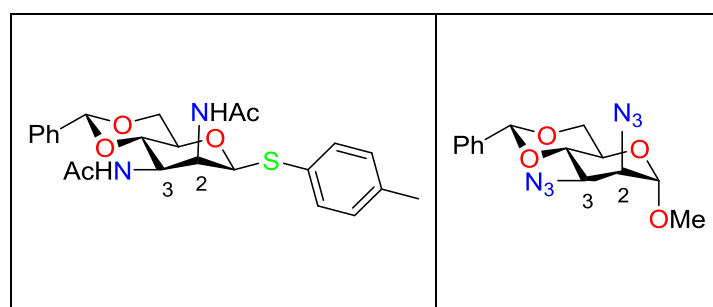


Figura 33. Compuestos correspondientes al modelo CH(N)-CH(N) propuesto.

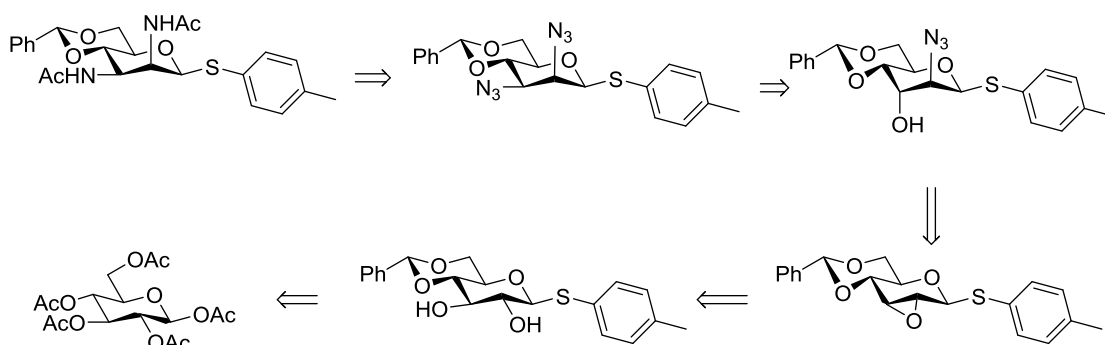
Para su obtención se propusieron dos rutas sintéticas:

2.4.2.2.a) Síntesis a partir de β -D-pentaacetato de glucosa (ruta A)

El análisis retrosintético para la preparación de este compuesto se representa en el esquema 7:

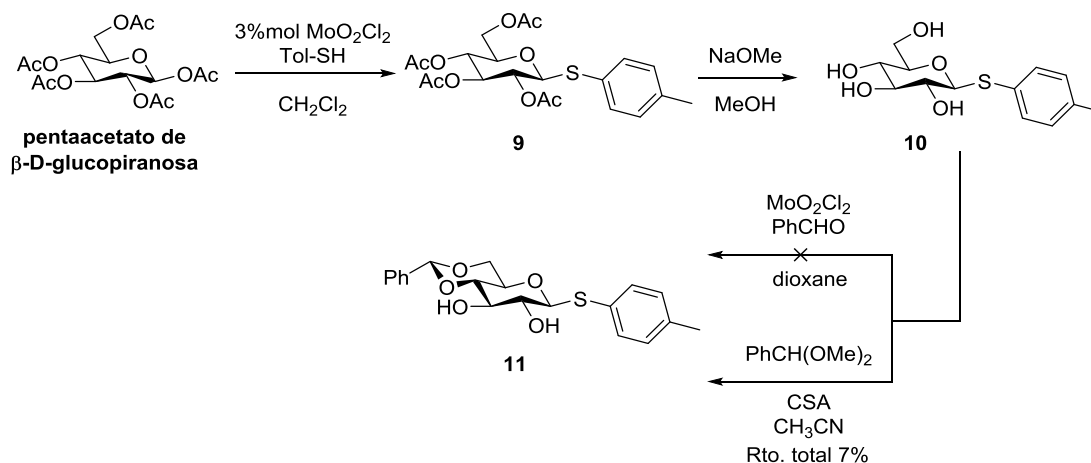
45. Emmerson, D.P.G.; Villard, R.; Mugnaini, C.; Batsanov, A.; Howard, J.A.K.; Hems, W.P.; Tooze, R.P.; Davis, B.G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3826-3838.

46. Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.



Esquema 7. Análisis retrosintético para la síntesis del compuesto correspondiente al modelo rígido CH(N)-CH(N).

La estrategia que se siguió para la síntesis de este compuesto se representa en el esquema 8:



Esquema 8. Síntesis del modelo rígido CH(N)-CH(N).

El reactivo comercial pentaacetato de β-D-glucopiranososa en presencia de un complejo de molibdeno se hizo reaccionar con 4-metilbencenotiol,⁴⁷ obteniéndose el compuesto tetraacetilado **9**, que se transformó en el tetraol **10** por tratamiento con metóxido sódico en metanol.⁴⁸ Los intentos de transformación de **10** en el compuesto **11** con benzaldehído resultaron infructuosos, probablemente porque el benzaldehído es inestable en las condiciones de reacción y se transforma en su derivado hidratado. Por ello, se sustituyó el benzaldehído por su dimetilacetal bajo las condiciones⁴⁹ mostradas en el esquema 8. Dado el bajo rendimiento obtenido para el compuesto **11**, probablemente debido a que la formación del segundo anillo está impedida por la voluminosidad del grupo tolilo unido al azufre, se propuso otro compuesto para el modelo CH(N)-CH(N).

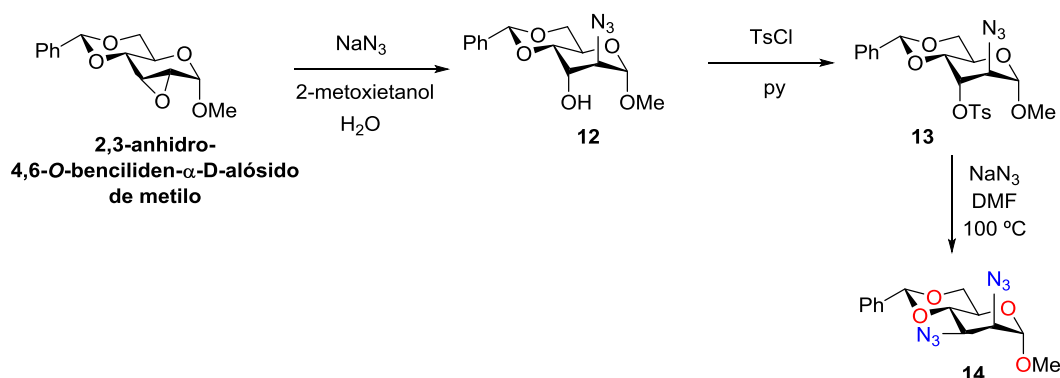
47. Weng, S-S; Lin, Y-D; Chen, C-T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5633-5636.

48. Hsieh, S-Y; Jan, M-D; Patkar, L.N.; Chen, C-T.; Lin, C-C. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 49-57.

49. Kulkarni, S.S.; Liu, Y.; Hung, S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2808-2811.

2.4.1.2.b) Síntesis a partir 2,3-anhidro-4,6-*O*-benciliden- α -D-alósido de metilo (ruta B)

Como alternativa de la preparación del compuesto de la ruta A, se planteó otra ruta distinta a la mostrada en el esquema 8, en la que se partió de un compuesto comercial que ya presentaba los dos anillos tipo piranósido en su estructura (ver esquema 9):



Esquema 9. Alternativa al esquema 8 para la síntesis del compuesto **14**, correspondiente al modelo rígido CH(N)-CH(N).

Así, el tratamiento del reactivo comercial 2,3-anhidro-4,6-*O*-benciliden- α -D-alósido de metilo con azida sódica en una disolución de 2-metoxietanol y agua,⁵⁰ permitió obtener la azida **12**, la cual se transformó en la azida tosilada **13** por tratamiento con cloruro de tosilo y piridina. La reacción de **13** con azida sódica en DMF⁵¹ condujo a la diazida **14**, que se obtuvo como un compuesto cristalino, cuya estructura resuelta mediante difracción de rayos X (ver figura 34 y datos de RX en el apéndice 1) confirmó la estereoquímica requerida para este modelo.

50. Guthrie, R.D.; Murphy, D. *J. Chem. Soc.* **1963**, 5288-5294.

51. Guthrie, R.D.; Murphy, D. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6956-6960.

Título: 1100617.D1.0s

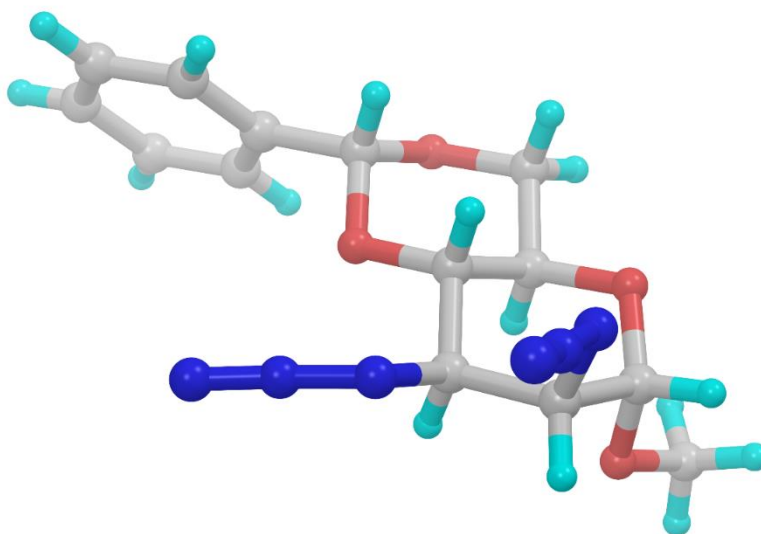


Figura 34. Modelo de difracción de rayos X obtenido sobre un cristal de la azida **14**.

2.4.3. Obtención de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de los modelos sintéticos

Para el estudio de las constantes de acoplamiento experimentales se emplearon los siguientes compuestos:

A) Los compuestos **1a**, **1b**, **3a** y **3b** procedentes de los reactivos comerciales 2-*N*-acetil-D-glucosamina y 2-*N*-acetil-D-manosamina, correspondientes a modelos CH(N)-CH(O). Nos permitieron conocer las disposiciones *a*, *e* y *b*, *f* respectivamente (ver figuras 29 y 30).

B) Los compuestos **2a**, **2b**, **4a** y **4b** correspondientes a modelos CH(N)-CH(O), que nos permitieron conocer las disposiciones *a*, *e* y *b*, *f* respectivamente (ver figuras 29 y 30), y el compuesto **8**, que nos permitió conocer las disposiciones *c* y *g* (ver figuras 29 y 30). Asimismo, debido a su similitud con el compuesto **2a**, también se incluyó **6**, compuesto intermedio en la obtención del compuesto **8**.

Dichos compuestos se representan en la figura 35:

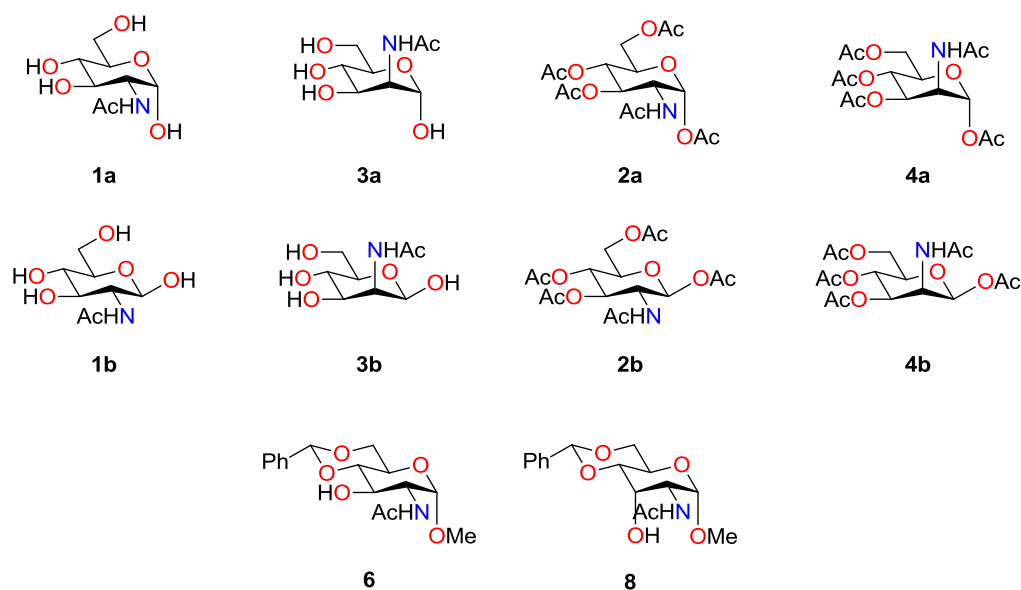


Figura 35. Compuestos correspondientes a modelos CH(N)-CH(O) empleados para la obtención de las constantes de acoplamiento experimentales homo/heteronucleares.

C) El compuesto **14** correspondiente al modelo CH(N)-CH(N), que nos permitió conocer las disposiciones *d* y *h* de las figuras 29 y 30 (ver figura 36):



Figura 36. Compuesto **14** empleado para la obtención de las constantes de acoplamiento experimentales homo/heteronucleares, correspondientes al modelo CH(N)-CH(N).

2.4.3.1. Modelos CH(N)-CH(O)

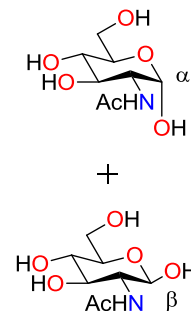
2.4.3.1.a) 2-N-acetil-α-D-glucosamina (1a), 2-N-acetil-β-D-glucosamina (1b), 2-N-acetil-α-D-manosamina (2a) y 2-N-acetil-β-D-manosamina (2b).

2.4.3.1.a.1) 2-N-acetil-α-D-glucosamina y 2-N-acetil-β-D-glucosamina (1a+1b).

Para la 2-N-acetil-D-glucosamina, se realizó el estudio sobre la mezcla de anómeros alfa (**1a**) y beta (**1b**) (reactivo comercial de Sigma-Aldrich). En la tabla 13 se recogen los datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C de la mezcla:

Tabla 13. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125MHz) en D_2O de 2-*N*-acetil-D-glucosamina (**1a+1b**) (entre paréntesis, correspondencia con el anómero α ó β).

átomo	δ_{C}	δ_{H} , mult.
1	90.8 (α), 94.9 (β)	5.10 d (α), 4.61 d (β)
2	54.0 (α), 56.6 (β)	3.76 m (α), 3.57 dd (β)
3	70.6 (α), 73.9 (β)	3.67 m (α), 3.43 t (β)
4	70.0 (α), 69.8 (β)	3.39 m (α), 3.35 m (β)
5	71.5(α), 75.9(β)	3.76 m (α), 3.37 m (β)
6	60.7 (α), 60.5 (β)	$\text{H}_{6\text{l}}$ 3.69 m, $\text{H}_{6\text{h}}$ 3.64 m (α), $\text{H}_{6\text{l}}$ 3.80 m, $\text{H}_{6\text{h}}$ 3.74 m (β)
Ac (N)	174.7, 174.4, 22.1, 21.9	1.87 s, 1.87 s



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Los datos obtenidos son consistentes con los existentes en la bibliografía.⁵² No se pudieron obtener todas las constantes de acoplamiento homonucleares del espectro de RMN ^1H , debido al gran solapamiento de varias señales (ver figura 37):

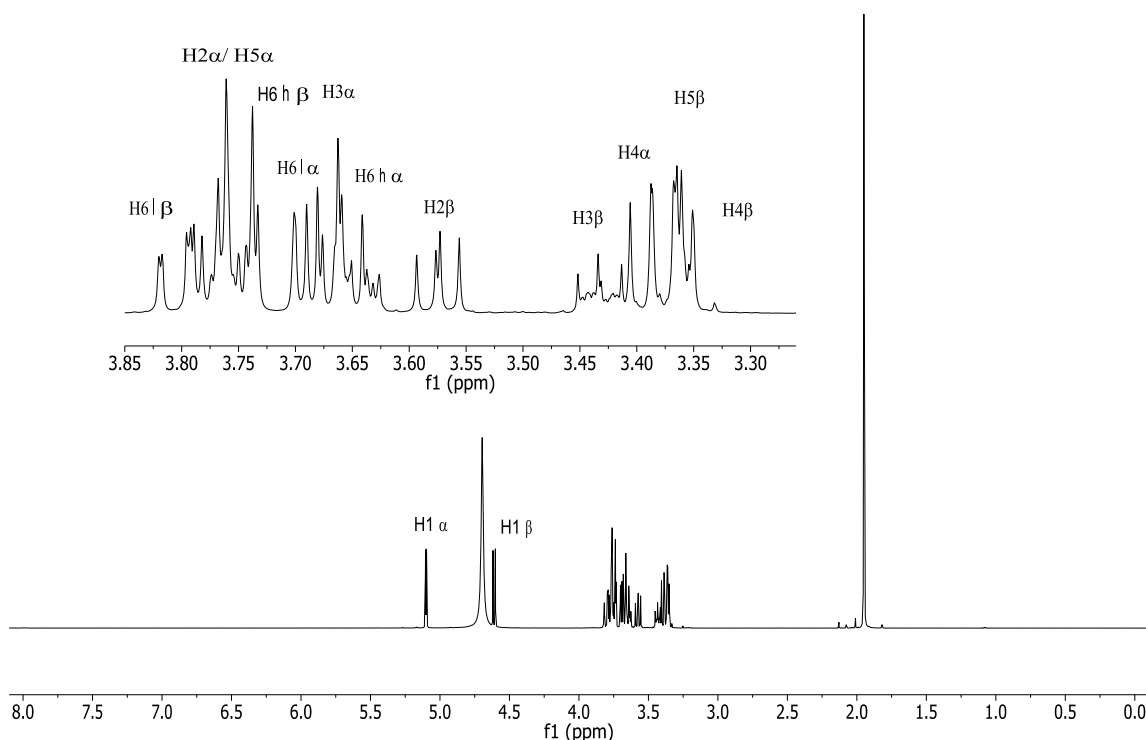


Figura 37. Espectro de RMN ^1H de 2-*N*-acetil-D-glucosamina (**1a+1b**) en D_2O a 500 MHz.

Las asignaciones de la tabla 13 se pudieron obtener gracias a experimentos de irradiación selectiva 1D-TOCSY sobre H1_{α} y H1_{β} a diferentes tiempos de mezcla (ver figuras 38 y 39):

52. Agrawal, P.K. *Phytochemistry*, **1992**, 31, 3307-3330.

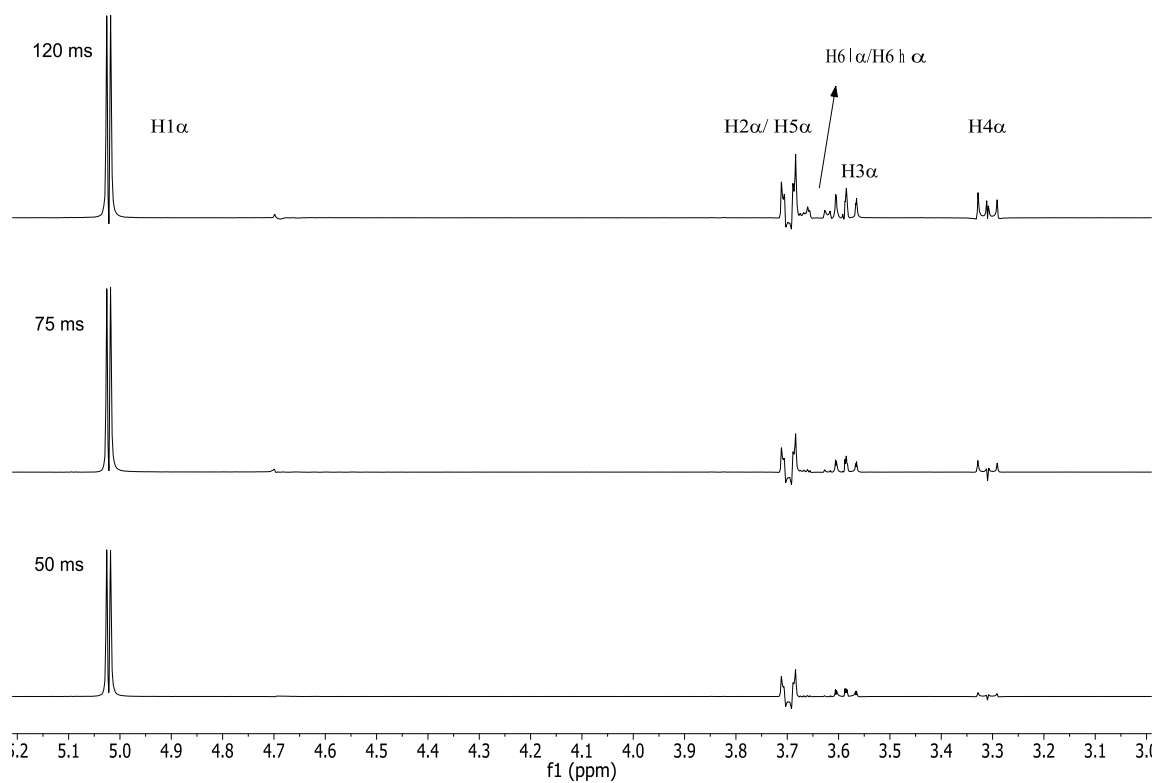


Figura 38. Experimentos 1D-TOCSY para **1a** a 50, 75 y 120 milisegundos.

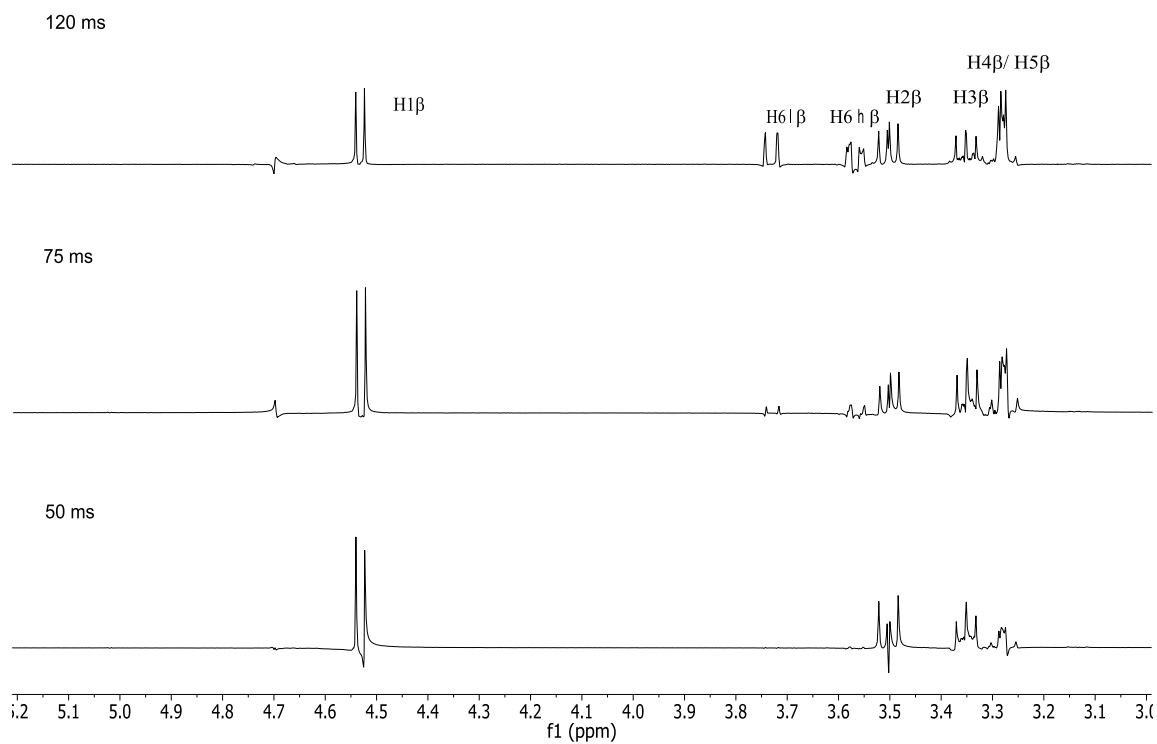


Figura 39. Experimentos 1D-TOCSY para **1b** a 50, 75 y 120 milisegundos.

Como se puede comprobar al observar las figuras 38 y 39, la excitación selectiva de un protón en un sistema de espín ($H1_\alpha$ en la figura 38 y $H1_\beta$ en la figura 39 respectivamente), permite visualizar los protones presentes en ese mismo sistema de espín, y por tanto discernir qué protones corresponden al anómero alfa y cuáles al anómero beta. Además ayuda a descubrir el sistema de acoplamiento $H1-H2-H3-H4-H5-H6$.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **1a** y **1b** se obtuvieron del experimento HECADE (ver figura 40 y sus correspondientes ampliaciones, figuras 41-50).

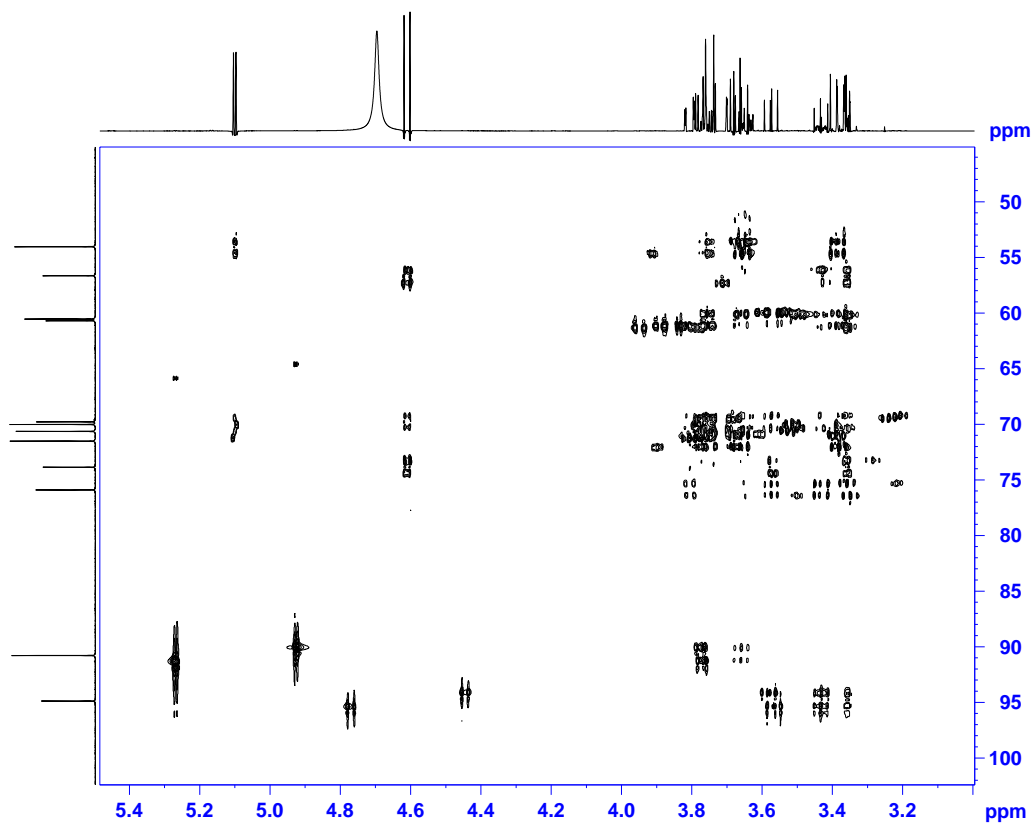


Figura 40. HECADE de 2-*N*-acetil-D-glucosamina (**1a**+**1b**) en D_2O a 500 MHz.

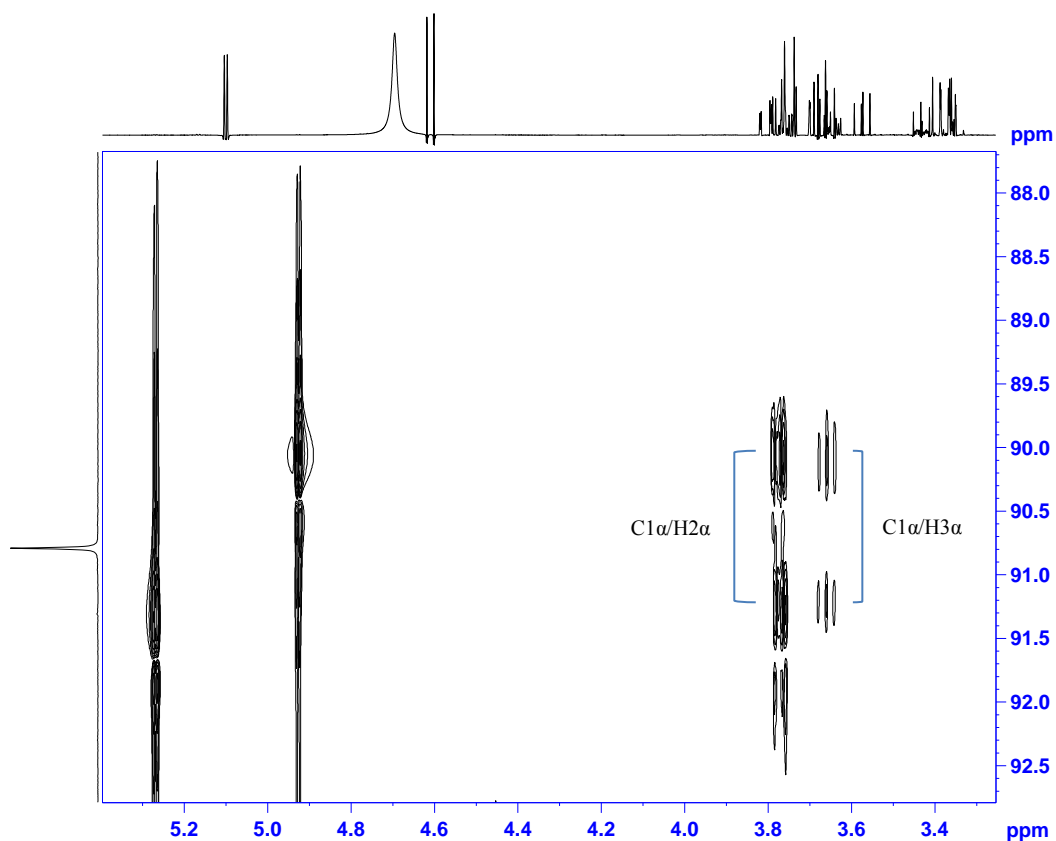


Figura 41. Ampliación del espectro HECAD de la zona correspondiente a los acoplamientos del C1 de **1a**.

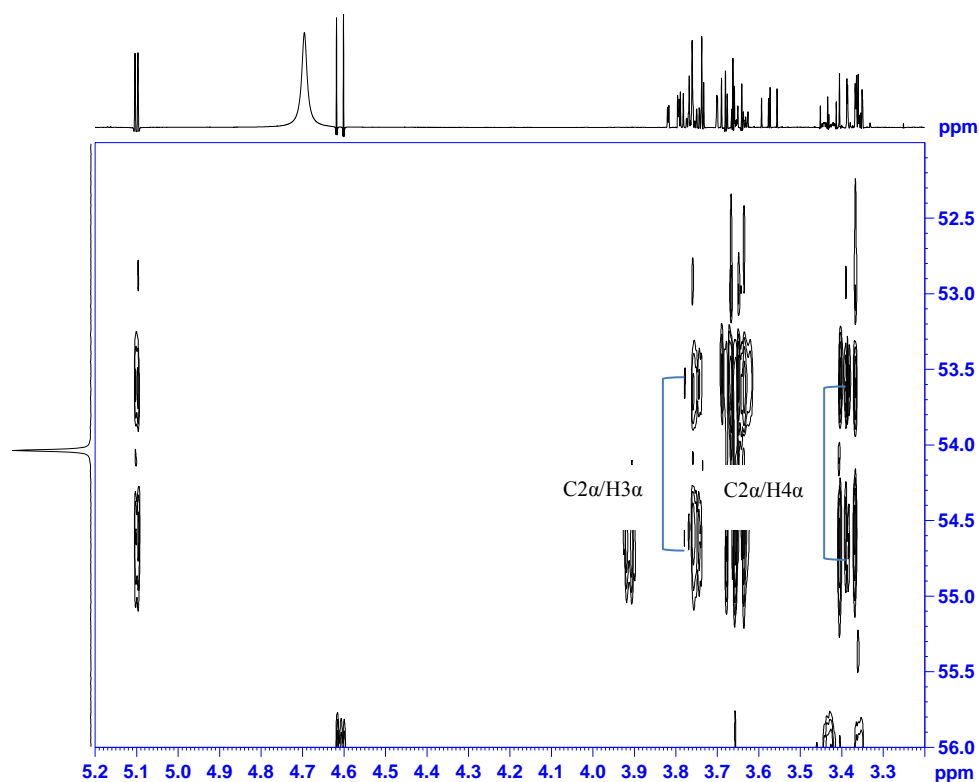


Figura 42. Ampliación del espectro HECAD de la zona correspondiente a los acoplamientos de C2 de **1a**.

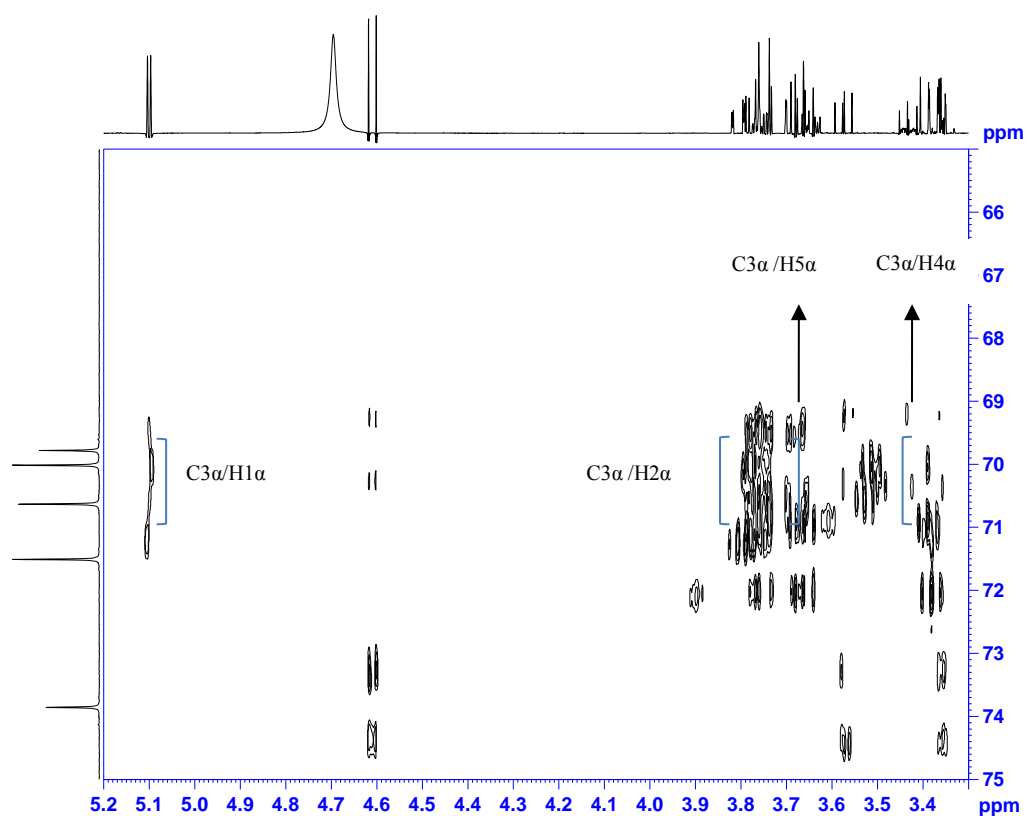


Figura 43. Ampliación del espectro HECADE de la zona correspondiente a los acoplamientos de C3 de 1a.

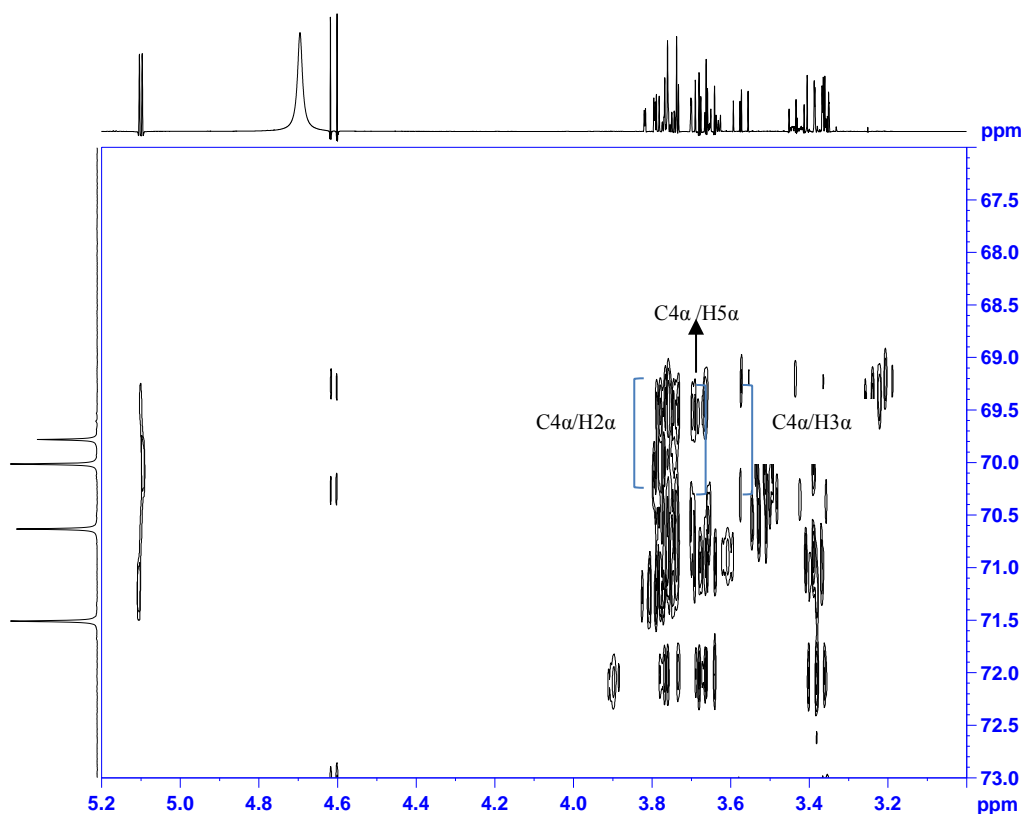


Figura 44. Ampliación del espectro HECADE de la zona correspondiente a los acoplamientos de C4 de 1a.

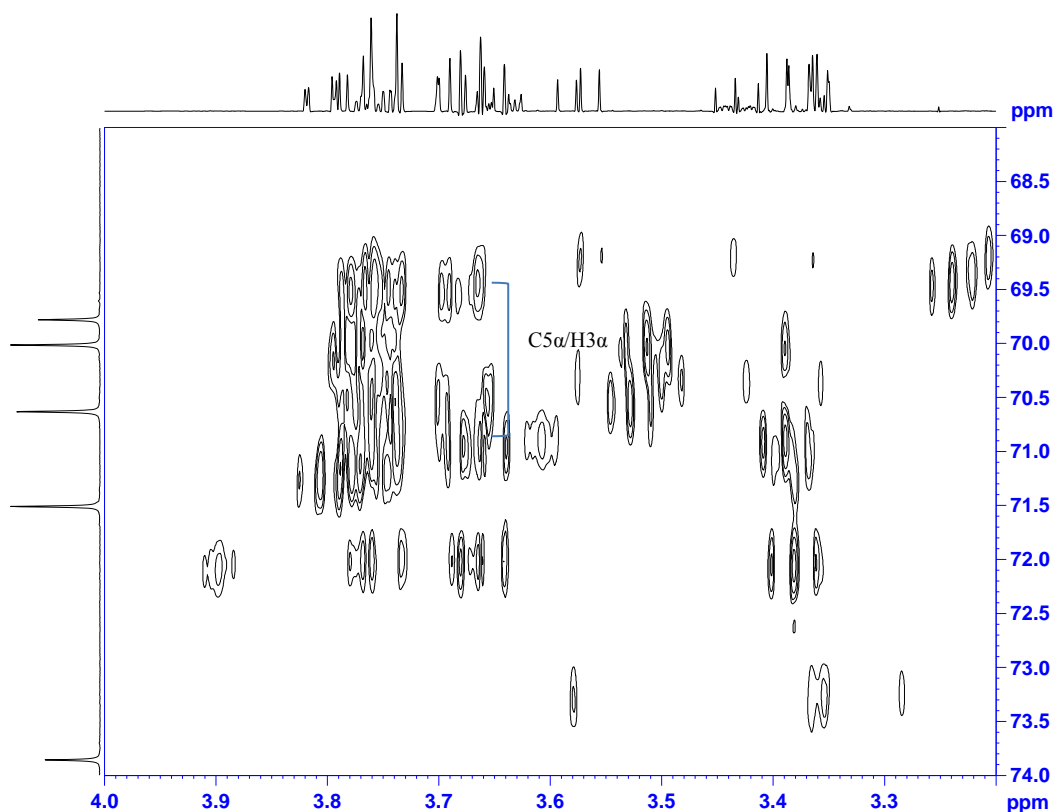


Figura 45. Ampliación del espectro HECAD de la zona correspondiente a los acoplamientos de C5 de 1a.

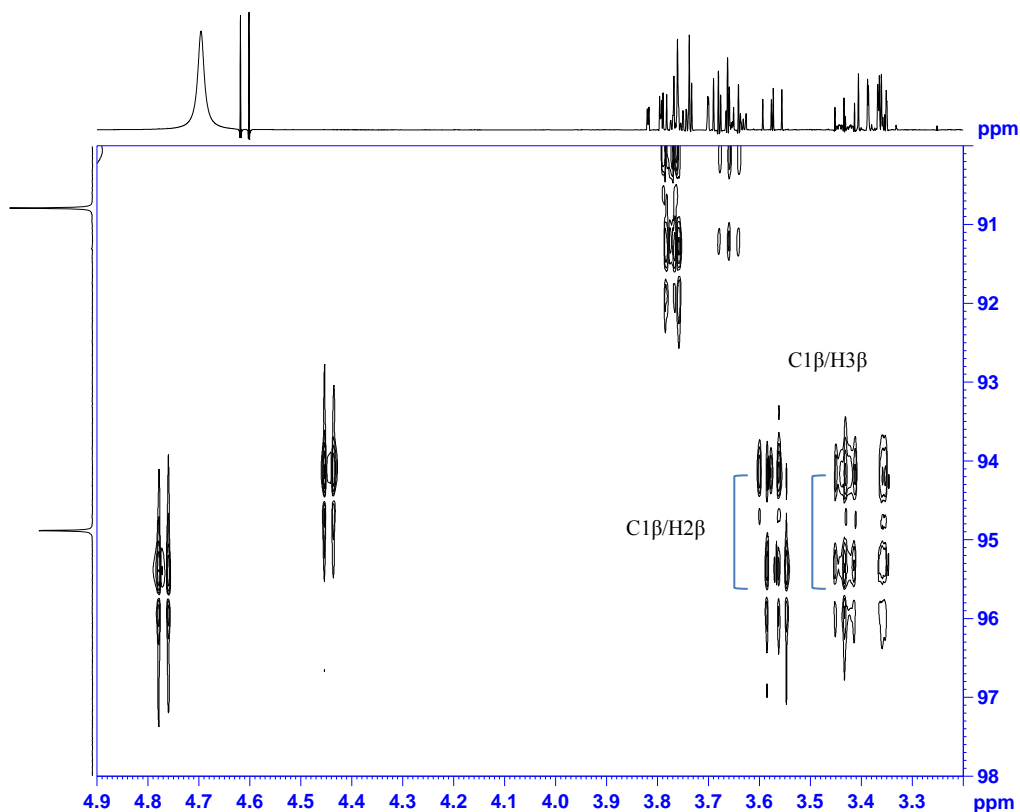


Figura 46. Ampliación del espectro HECAD de la zona correspondiente a los acoplamientos de C1 de 1b.

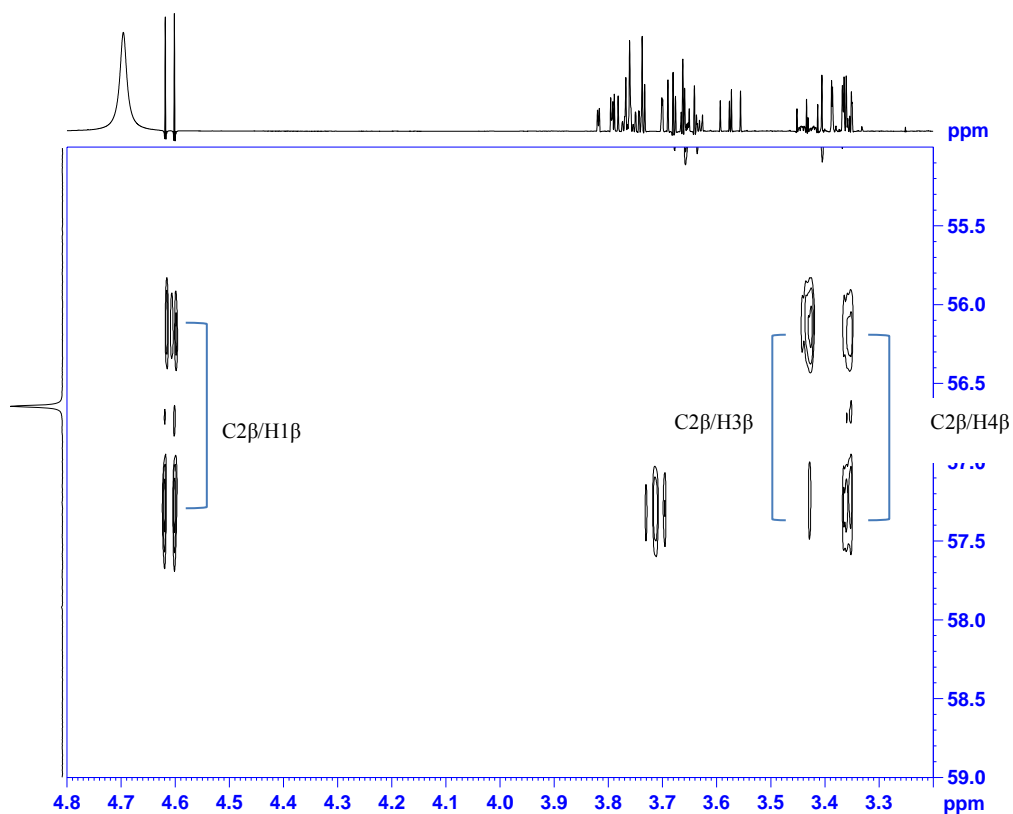


Figura 47. Ampliación del espectro HECAD de la zona correspondiente a los acoplamientos del C2 de 1b.

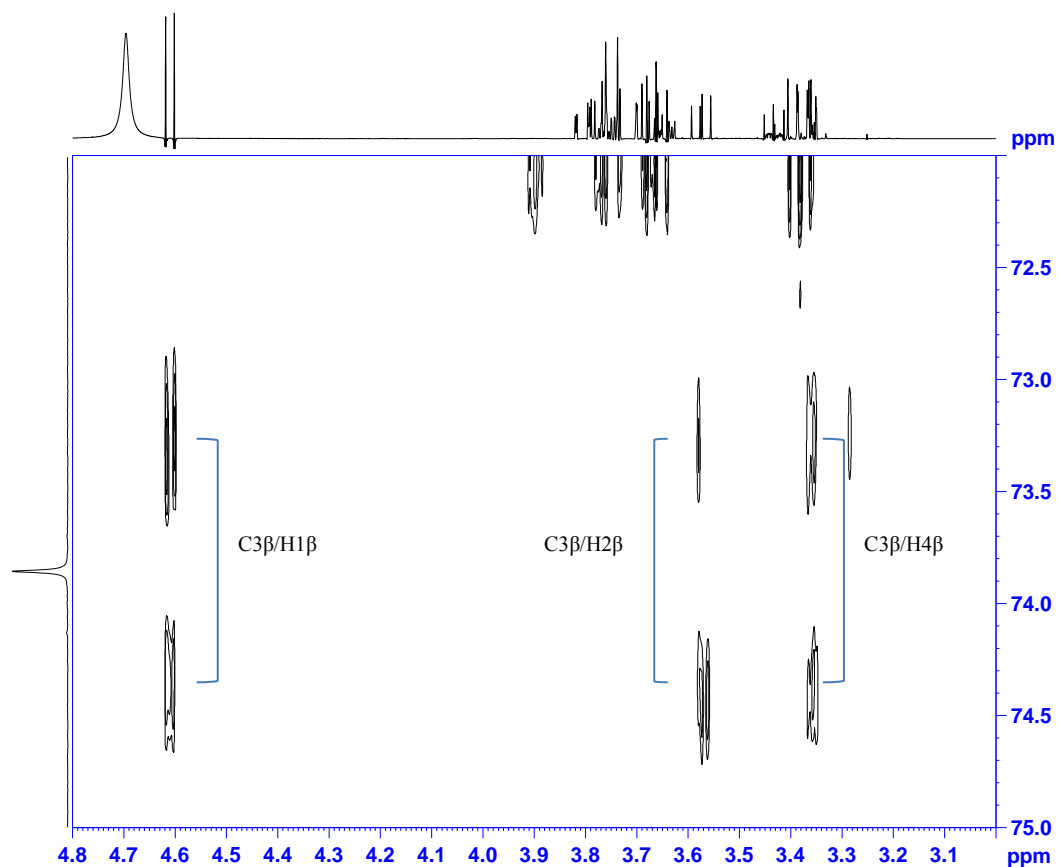


Figura 48. Ampliación del espectro HECAD de la zona correspondiente a los acoplamientos de C3 de 1b.

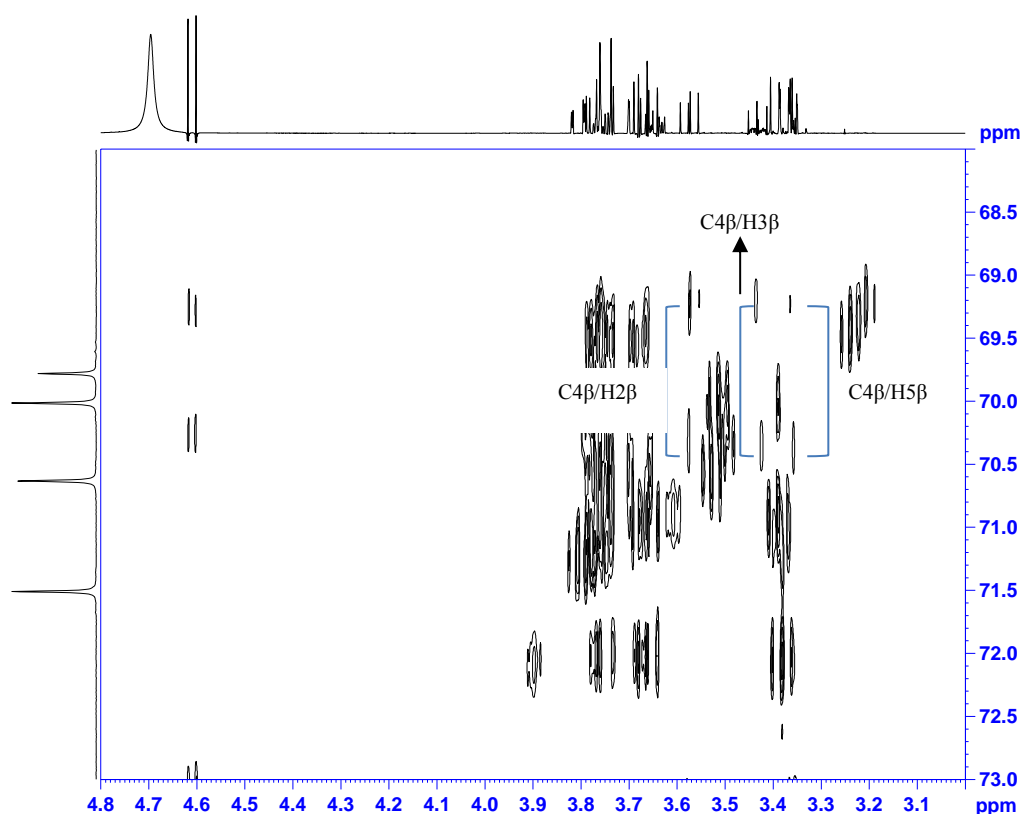


Figura 49. Ampliación del espectro HECAD de la zona correspondiente a los acoplamientos del C4 de **1b**.

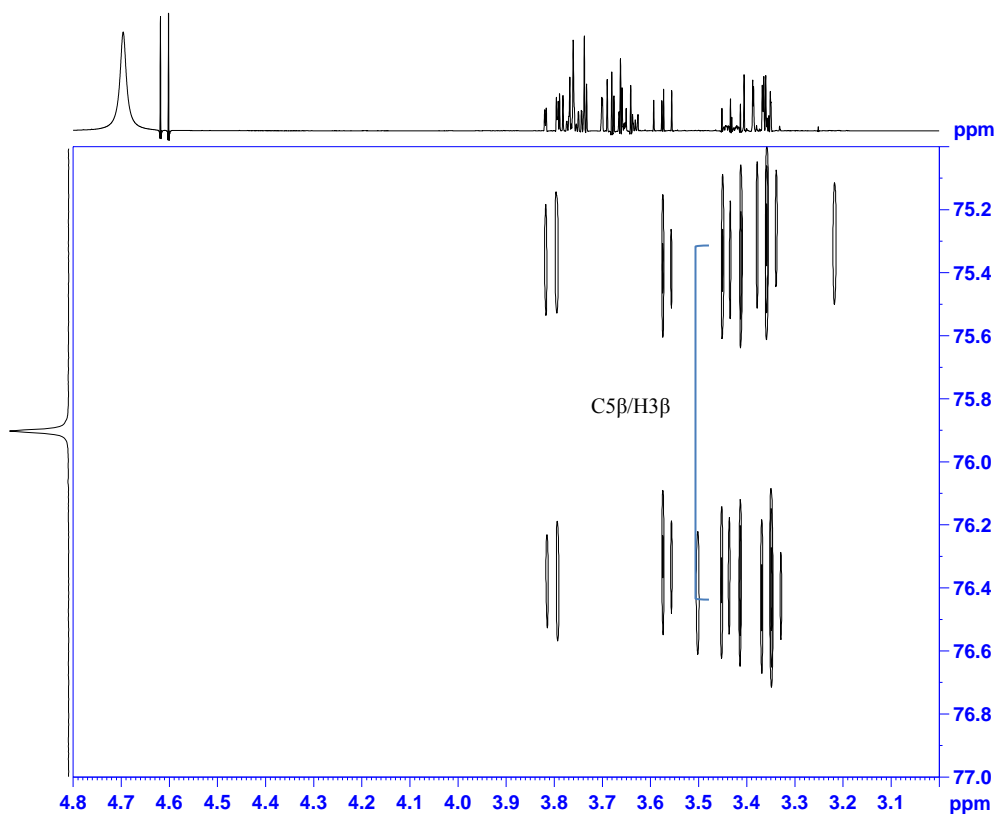
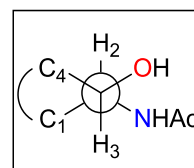


Figura 50. Ampliación del espectro HECAD de la zona correspondiente a los acoplamientos de C5 de **1b**.

Del análisis del experimento HECAD de la 2-*N*-acetil-D-glucosamina (**1a** + **1b**) se obtuvieron los siguientes los valores mostrados en la tabla 14:

Tabla 14. Constantes de acoplamiento heteronucleares de **1a** y **1b** en D₂O.

ⁿ J (C, H) (Hz)	1a	1b
² J (C1,H2)	-2.5	-7.2
³ J (C1,H3)	0.9	+1.1
² J (C2,H1)	-0.5	+1.7
² J (C2,H3)	-5.9	n.l.
³ J (C2,H4)	+1.0	+0.4
³ J (C3,H1)	+5.5	+0.9
² J (C3,H2)	-5.4	-3.5
² J (C3,H4)	-4.0	-3.8
³ J (C3,H5)	0.6	0.5
³ J (C4,H2)	+1.3	+1.3
² J (C4,H3)	-4.5	-5.1
² J (C4,H5)	-2.6	n.o.
³ J (C5,H3)	+1.1	+0.9



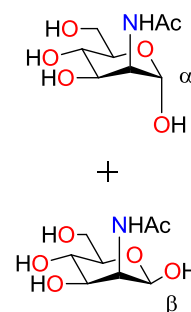
n.o.= no se observa el acoplamiento; n.l.= no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

2.4.3.1.a.2) 2-N-acetil-α-D-manosamina y 2-N-acetil-β-D-manosamina (**3a** + **3b**)

Como en el caso de la 2-N-acetil-D-glucosamina, para la 2-N-acetil-D-manosamina se realizó el estudio sobre la mezcla de anómeros alfa y beta (**3a** + **3b**) (reactivo comercial de Sigma-Aldrich). En la tabla 15 se recogen los datos espectroscópicos de RMN ¹H y ¹³C de la mezcla:

Tabla 15. Datos de RMN ¹H (500 MHz) y ¹³C (125MHz) en D₂O de 2-N-acetil-D-manosamina (**3a**+**3b**) (entre paréntesis, correspondencia con el anómero alfa o beta).

átomo	δ _C	δ _H , mult.
1	93.1 (α), 92.9 (β)	5.03 s (α), 4.93 s (β)
2	53.2 (α), 54.0 (β)	4.23 d (α), 4.36 d (β)
3	68.8 (α), 71.9 (β)	3.96 dd (α), 3.75 m (β)
4	66.7 (α), 66.5 (β)	3.53 t (α), 3.43 t (β)
5	72.0 (α), 76.3 (β)	3.75 m (α), 3.33 ddd (β)
6	60.3 (α), 60.3 (β)	3.75 m
Ac (N)	175.6, 174.7, 22.0, 21.9	2.00 s, 1.96 s



No se pudieron obtener todas las constantes de acoplamiento homonucleares del espectro de RMN ¹H, ya que varias señales aparecen solapadas (ver figura 51):

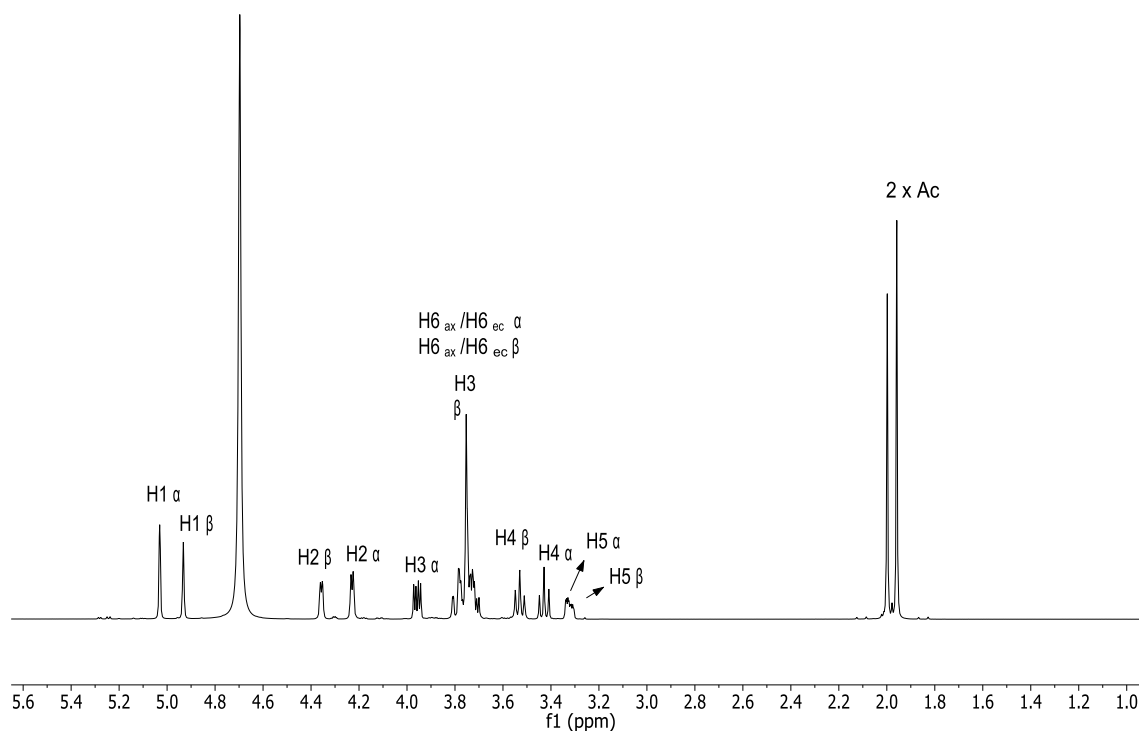


Figura 51. Espectro de RMN ^1H de α y β -2-*N*-acetil-D-manosamina (**3a+3b**) en D_2O a 500 MHz.

Las asignaciones se llevaron a cabo a través de un experimento COSY. Las constantes de acoplamiento heteronucleares para la 2-*N*-acetil-D-manosamina se obtuvieron del experimento HECAD (ver figura 52 y sus correspondientes ampliaciones, figuras 53-57).

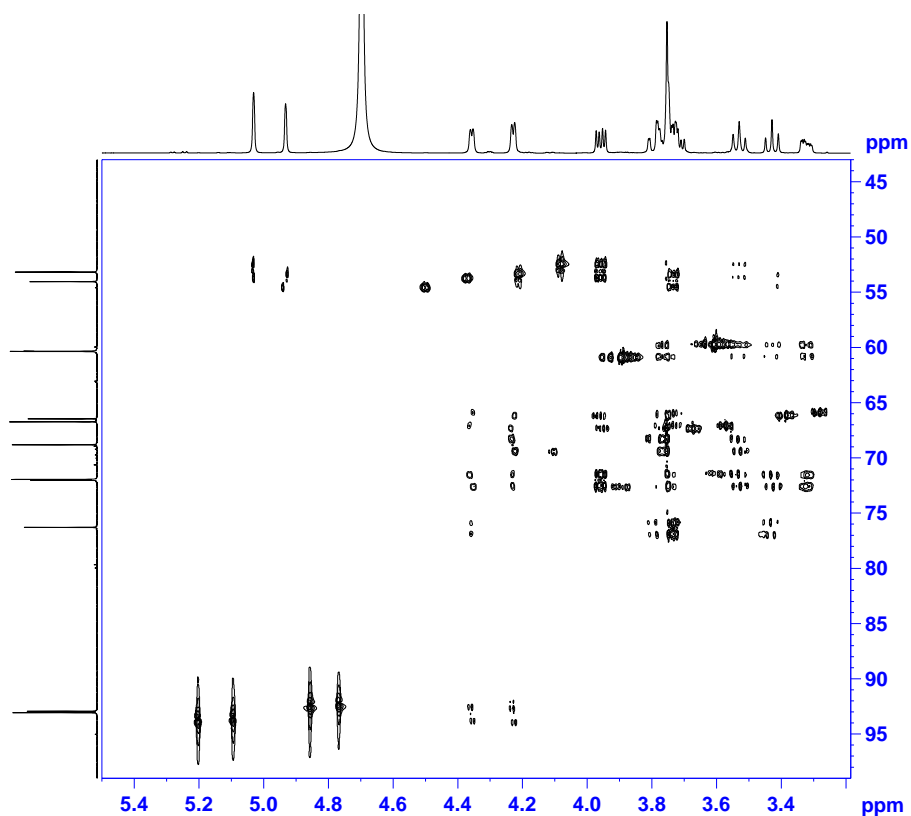


Figura 52. HECADE de *N*-acetil-D-manosamina (**3a+3b**) en D₂O a 500 MHz.

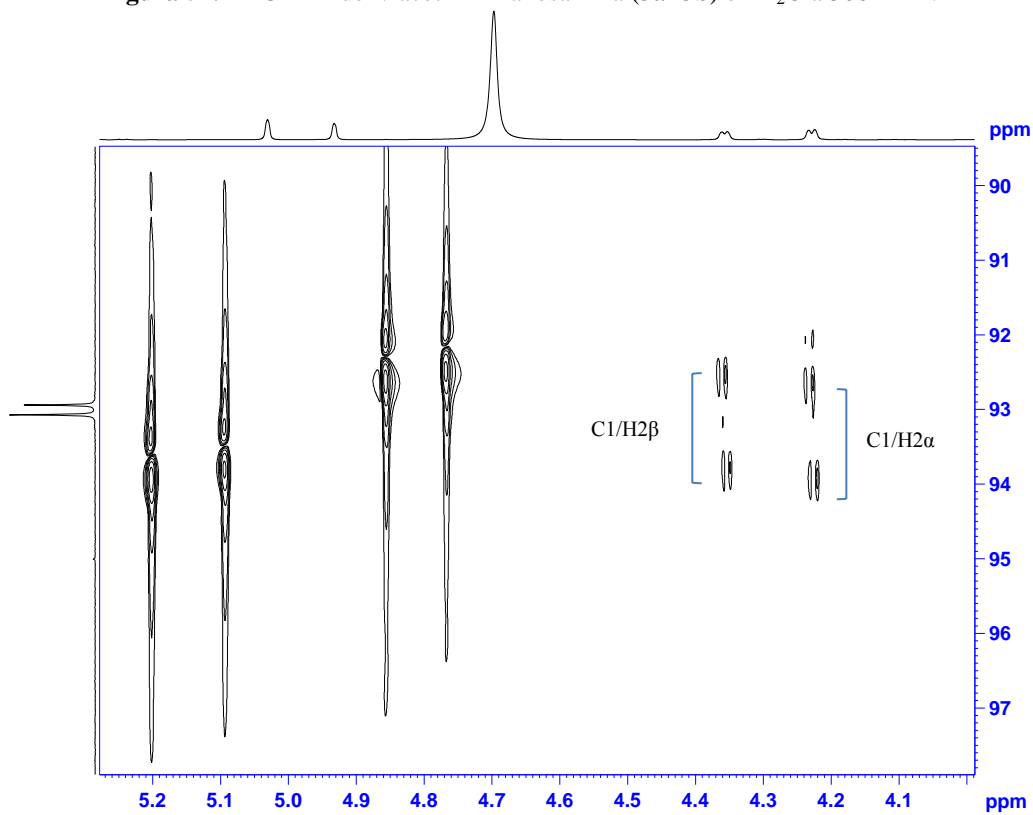


Figura 53. Ampliación del espectro HECADE de la zona correspondiente a los acoplamientos de C1 con H2 de **3a+3b**.

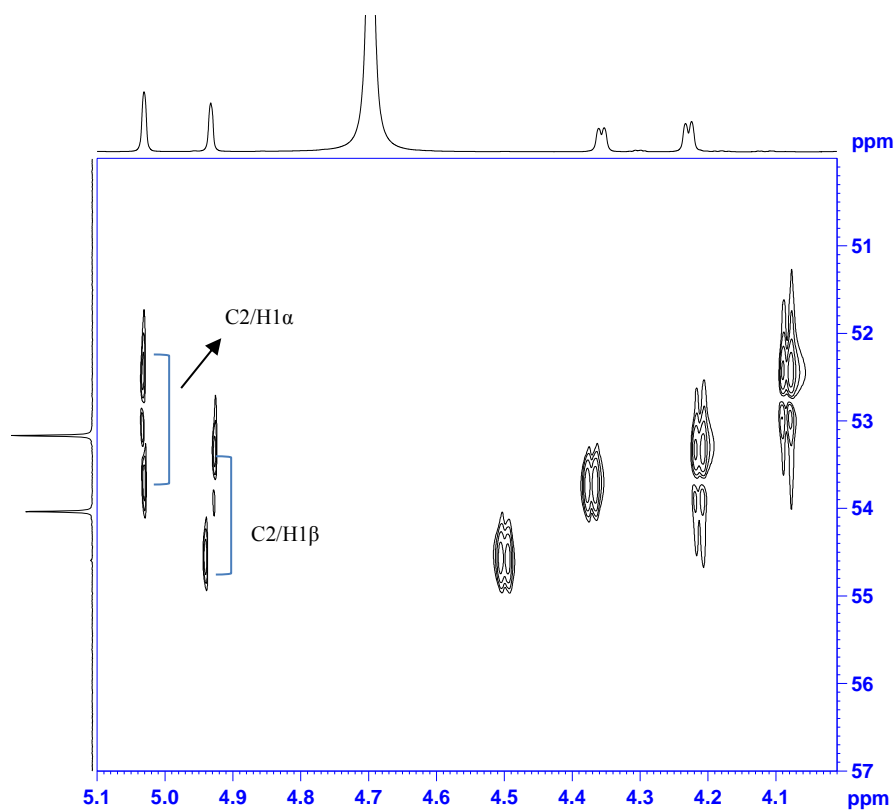


Figura 54. Ampliación del espectro HECAD de la zona correspondiente a los acoplamientos de C2 con H1 de **3a+3b**.

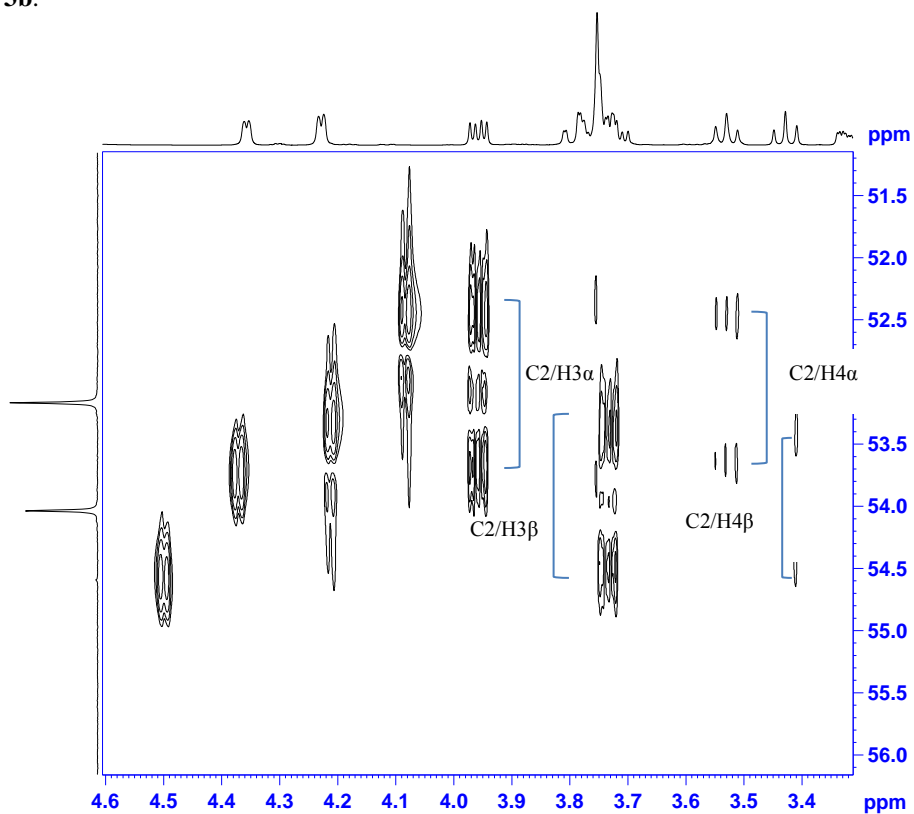


Figura 55. Ampliación del espectro HECAD de la zona correspondiente a los acoplamientos de C2 con H3 y H4 de **3a+3b**.

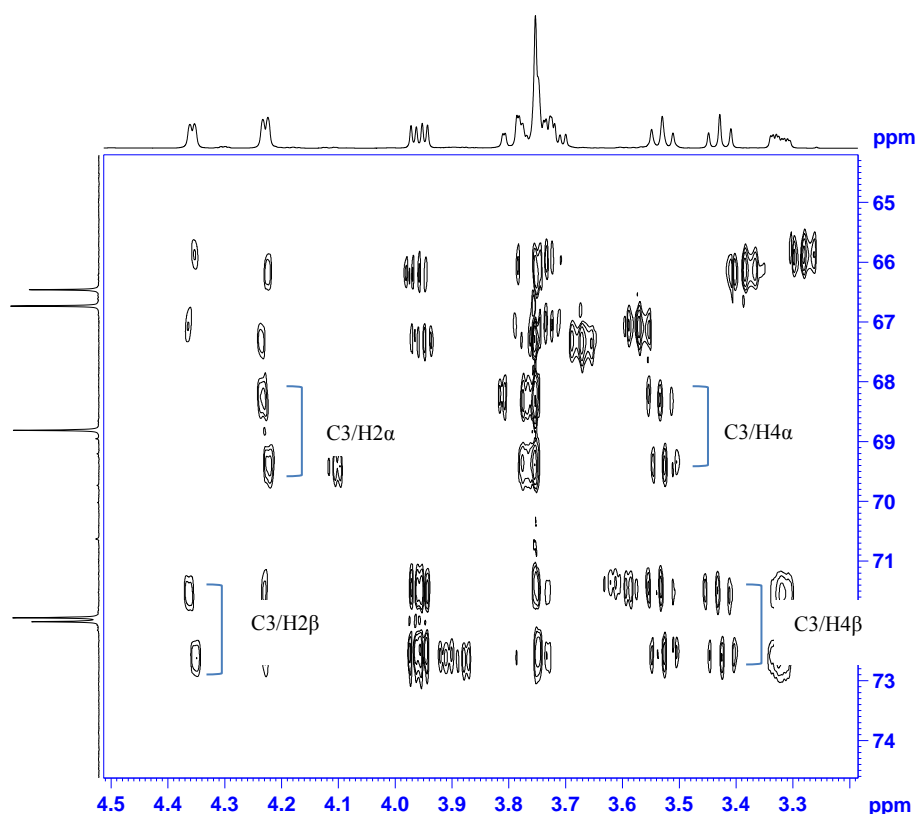


Figura 56. Ampliación del espectro HECADE de la zona correspondiente a los acoplamientos de C3 con H2 y H4 de **3a+3b**. El acoplamiento C3-H5 no se observa.

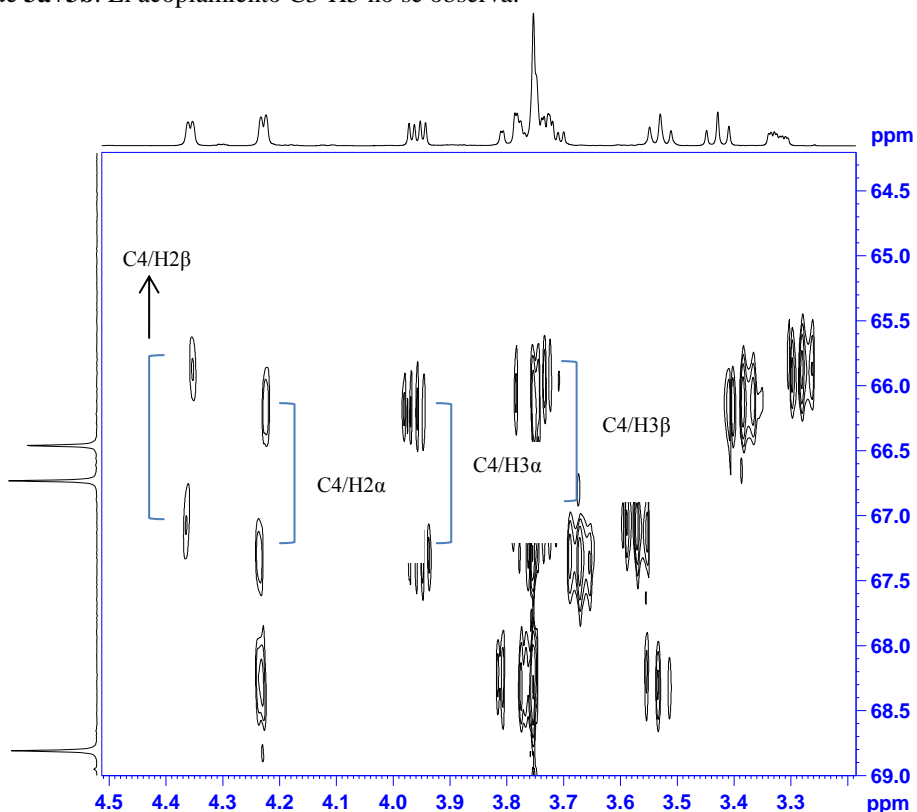
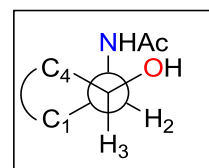


Figura 57. Ampliación del espectro HECADE de la zona correspondiente a los acoplamientos de C4 con H2 y H3 de **3a+3b**.

Del análisis del experimento HECADE de la *N*-acetil- α -D-manosamina (**3a+3b**) se obtuvieron los valores mostrados en la tabla 16:

Tabla 16. Constantes de acoplamiento heteronucleares de **3a** y **3b** en D₂O.

ⁿ J (C, H) (Hz)	3a	3b
² J (C1,H2)	-3.3	-3.6
³ J (C1,H3)	+0.3	0
² J (C2,H1)	-0.8	+6.8
² J (C2,H3)	+0.6	+1.0
³ J (C2,H4)	+0.9	+0.8
³ J (C3,H1)	+4.4	+0.4
² J (C3,H2)	-5.3	-6.0
² J (C3,H4)	-4.0	-3.9
³ J (C3,H5)	+0.4	+2.4
³ J (C4,H2)	+5.8	+5.6
² J (C4,H3)	-4.9	n.l.
² J (C4,H5)	n.o.	n.o.
³ J (C5,H3)	n.l.	+1.3



n.o.= no se observa el acoplamiento; n.l.= no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

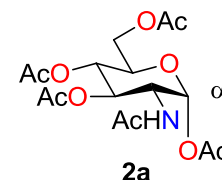
2.4.3.1.b) Compuestos **2a**, **2b**, **4a**, **4b**, **6** y **8**.

2.4.3.1.b.1) Tetraacetato de 2-N-acetil-α-D-glucosamina (**2a**)

En la tabla 17 se recogen los datos espectroscópicos de RMN ¹H y ¹³C del compuesto **2a**:

Tabla 17. Datos espectroscópicos de RMN ¹H (500 MHz) y ¹³C (125MHz) en CDCl₃ de **2a**.

átomo	δ _C	δ _H , multiplicidad
1	90.7	6.18 d
2	51.0	4.50 ddd
3	70.7	5.25 dd
4	67.4	5.22 dd
5	69.7	4.01 ddd
6	61.5	H _{6l} 4.26 dd H _{6h} 4.08 dd
Ac (O)	171.8, 170.7, 169.9, 169.1, 23.1, 21.0, 20.7, 20.7	2.21, 2.10, 2.07, 2.06 s
Ac (N)	168.6, 20.6	1.95 s



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Las constantes de acoplamiento homonucleares se obtuvieron del espectro de RMN ¹H, donde las señales H3 y H4 aparecen colapsadas en un multiplete, lo que dificulta su análisis (ver figura 58):

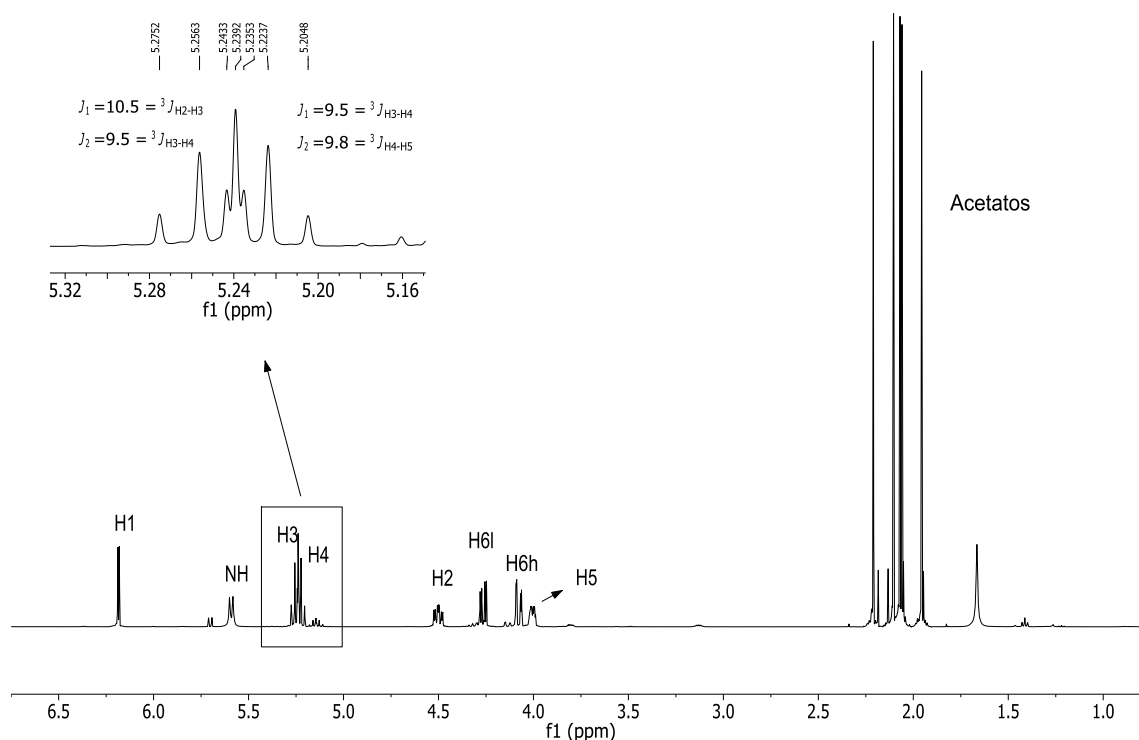


Figura 58. Espectro de RMN ^1H de **2a** en CDCl_3 a 500 MHz, y análisis de las señales de los protones H3 y H4.

Para comprobar que la asignación de H3 y H4 es correcta, se realizó una simulación con el programa Mestrenova⁵³ de dichos protones en el sistema de espín en el que se encuentran. En dicha simulación se representó el sistema H2/H3/H4/H5 y sólo se tuvo en cuenta el acoplamiento de H2 y H5 con H3 y H4 respectivamente. Se comparó el espectro experimental con la simulación obtenida para la señal H3/H4 (ver figura 59):

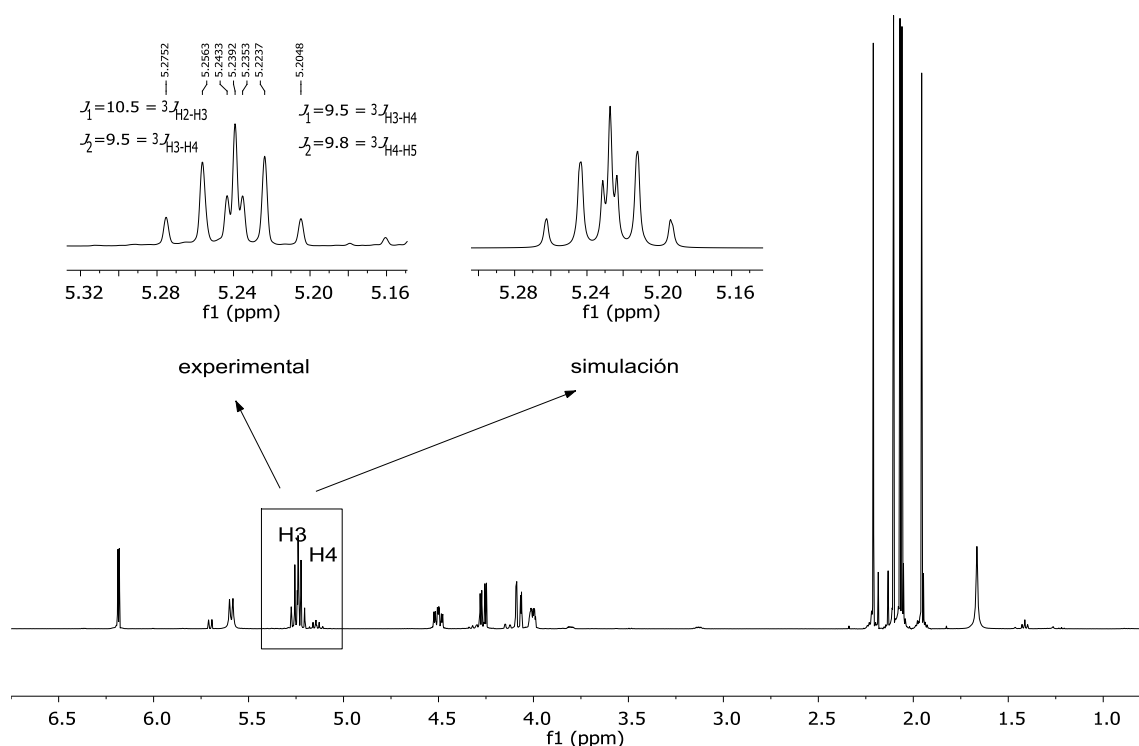


Figura 59. Comparación de las señales correspondientes a H3/H4 en el espectro de RMN- ^1H de **2a** en CDCl_3 a 500 MHz y su simulación en Mestrenova.

Como se puede ver en la figura 59, en la simulación con las constantes de acoplamiento obtenidas para H3 y H4 del espectro experimental, se obtiene una señal a 5.25 ppm con el mismo aspecto, confirmando que la asignación realizada fue la correcta. Sin embargo, cuando se realizó el HETLOC, el solapamiento de las señales correspondientes a H3 y H4 en el espectro de protón no permitía leer bien la información de los picos de cruce (ver figura 61 y tabla 18, en la columna de CDCl_3 aparecen varios casos en los que se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento).

Por ello, con el fin de lograr la separación de las señales de H3 y H4 se repitió el experimento en otro disolvente deuterado (ver figura 60):

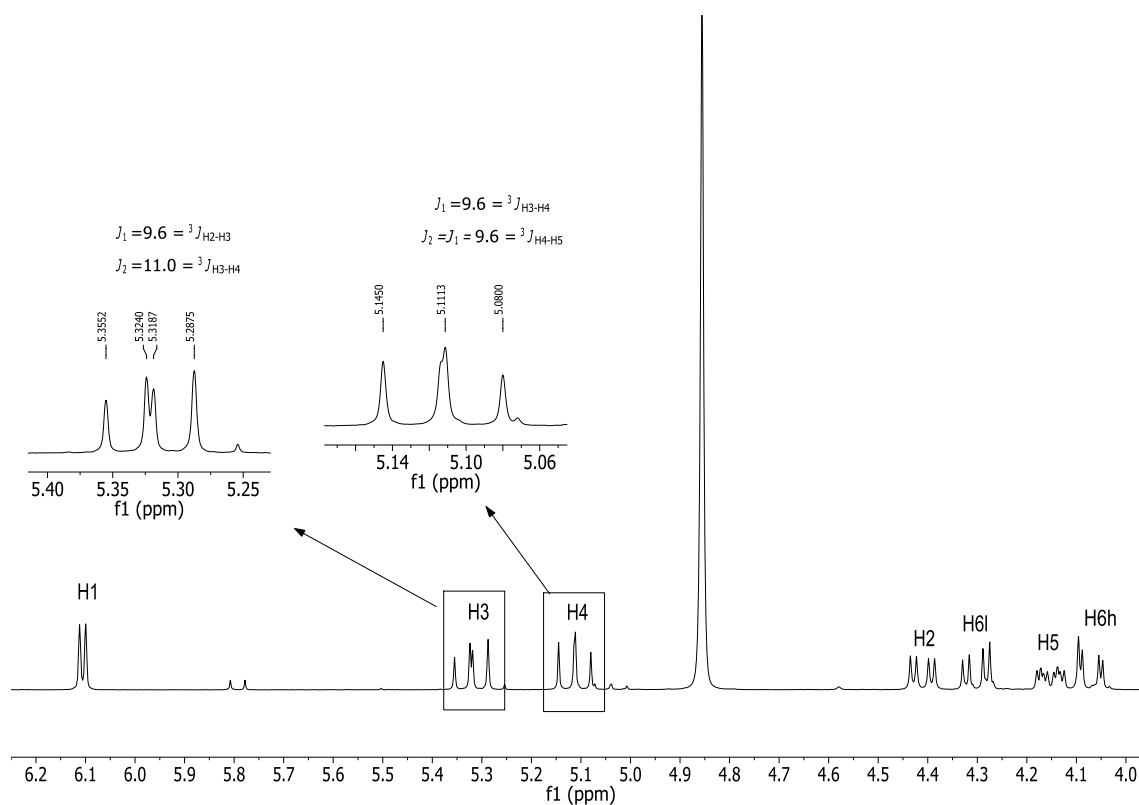


Figura 60. Espectro de RMN ^1H de **2a** en CD_3OD a 500 MHz, y análisis de las señales de los protones H3 y H4.

Como se puede comprobar en la figura 60, cuando el experimento de RMN- ^1H de **2a** se realizó en metanol- d_4 , las señales de H3 y H4 aparecen separadas (H3 como doble doblete y H4 como triplete), facilitando la obtención de las constantes de acoplamiento heteronucleares en el experimento HETLOC (ver figura 62).

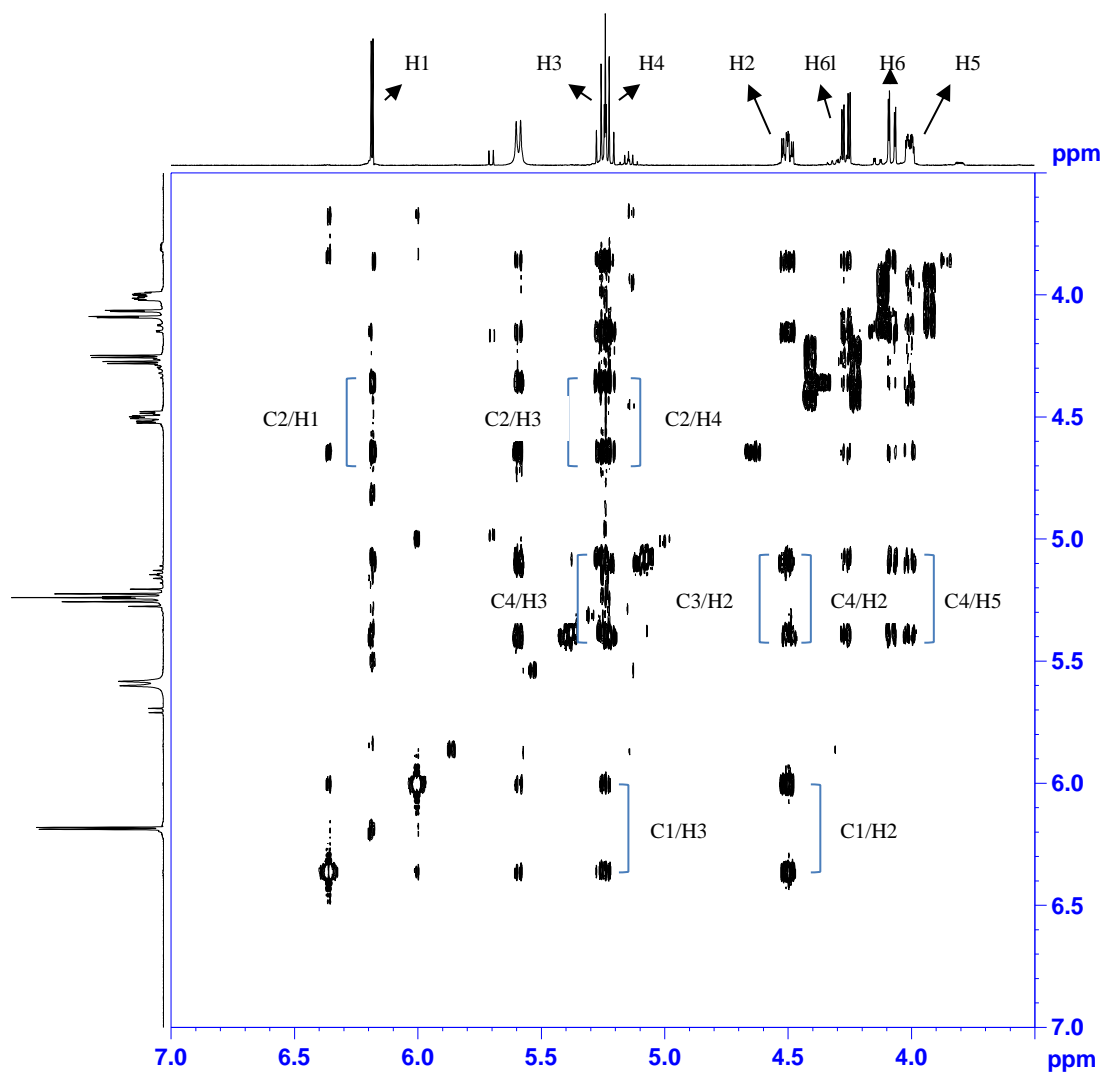
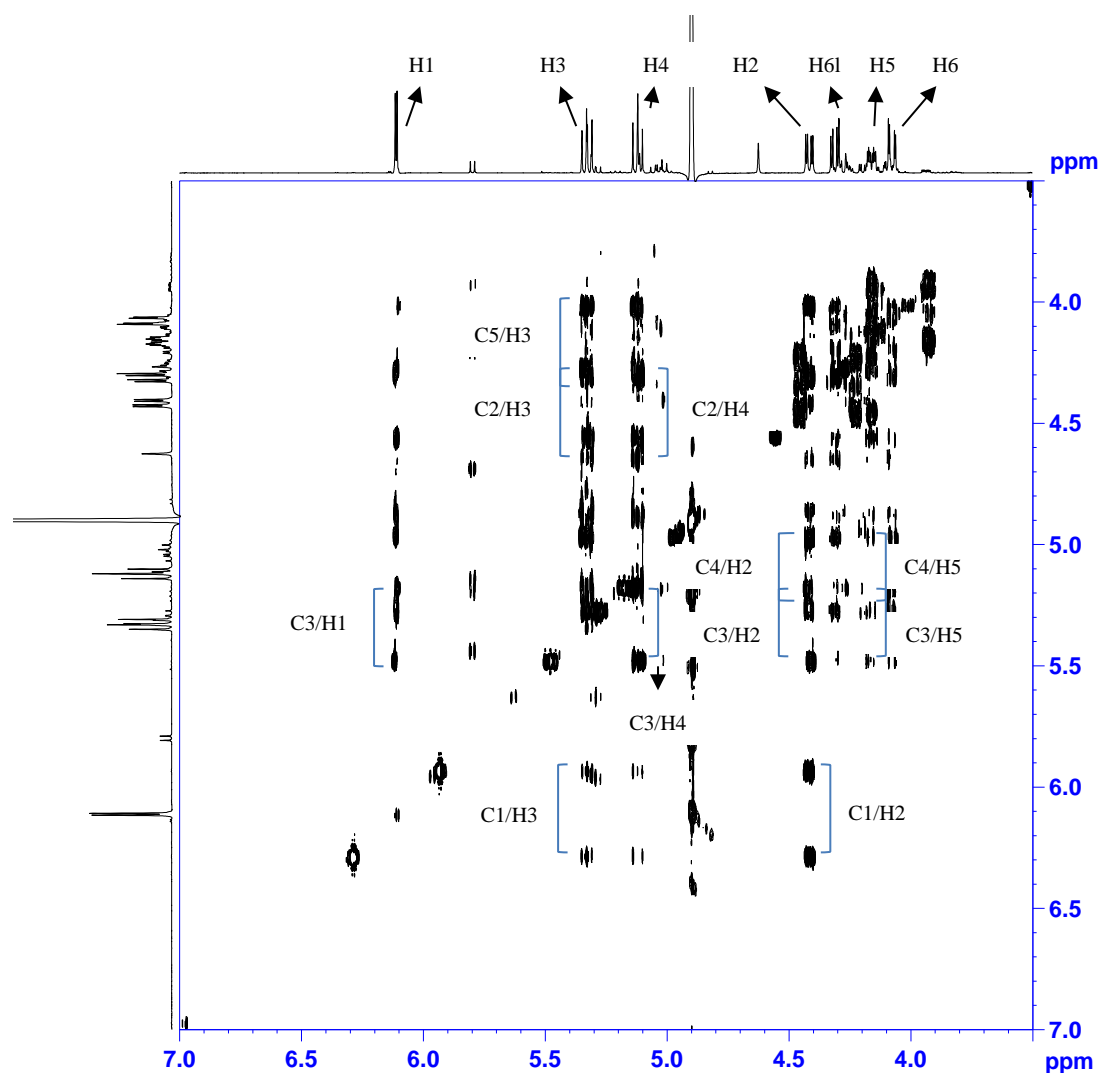


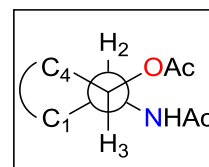
Figura 61. HETLOC de **2a** en CDCl_3 a 500 MHz.


 Figura 62. HETLOC de **2a** en CD_3OD a 500 MHz.

Del análisis de los experimentos HETLOC del compuesto **2a** se obtuvieron las constantes de acoplamiento heteronucleares en ambos disolventes (ver tabla 18):

 Tabla 18. Constantes de acoplamiento heteronucleares de **2a**.

$^nJ(\text{C}, \text{H})$ (Hz)	HETLOC en CDCl_3	HETLOC en CD_3OD
$^2J(\text{C1}, \text{H2})$	-1.6	-1.9
$^3J(\text{C1}, \text{H3})$	+0.9	+1.0
$^2J(\text{C2}, \text{H1})$	n.l.	-0.4
$^2J(\text{C2}, \text{H3})$	n.l.	-4.1
$^3J(\text{C2}, \text{H4})$	n.l.	+0.7
$^3J(\text{C3}, \text{H1})$	+6.2	+6.5
$^2J(\text{C3}, \text{H2})$	-6.9	-7.0
$^2J(\text{C3}, \text{H4})$	n.o.	-4.3
$^3J(\text{C3}, \text{H5})$	n.l.	n.l.
$^3J(\text{C4}, \text{H2})$	+1.4	+1.5
$^2J(\text{C4}, \text{H3})$	-4.9	-4.8
$^2J(\text{C4}, \text{H5})$	n.l.	-4.2
$^3J(\text{C5}, \text{H3})$	n.l.	+0.7



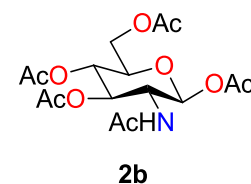
n.o.= no se observa el acoplamiento. n.l.= no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

2.4.3.1.b.2) Tetraacetato de 2-N-acetil-β-D-glucosamina (2b)

A pesar de que el compuesto **2b** no se pudo aislar puro por HPLC, sus datos espectroscópicos se pudieron obtener realizando el análisis sobre la mezcla de los dos anómeros α/β. En la tabla 19 se recogen los datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **2b**:

Tabla 19. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125MHz) en CD_3OD de **2b**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	91.9	5.82 d
2	52.7	4.13 dd
3	72.4	5.14 dd
4	68.4	5.06 t
5	72.3	3.96 ddd
6	61.6	H _{6l} 4.30 m H _{6h} 4.05 m
Ac (O)	172.3, 170.9, 170.4, 169.9, 19.5, 19.2 (2), 19.3	2.21, 2.10, 2.04, 2.01 s
Ac (N)	169.3, 21.4	1.92 s



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Las constantes de acoplamiento homonucleares de **2b** se pudieron obtener del espectro de RMN ^1H (ver figura 63), con la excepción de los protones H_{6l} y H_{6h} por encontrarse debajo de las señales del anómero alfa.

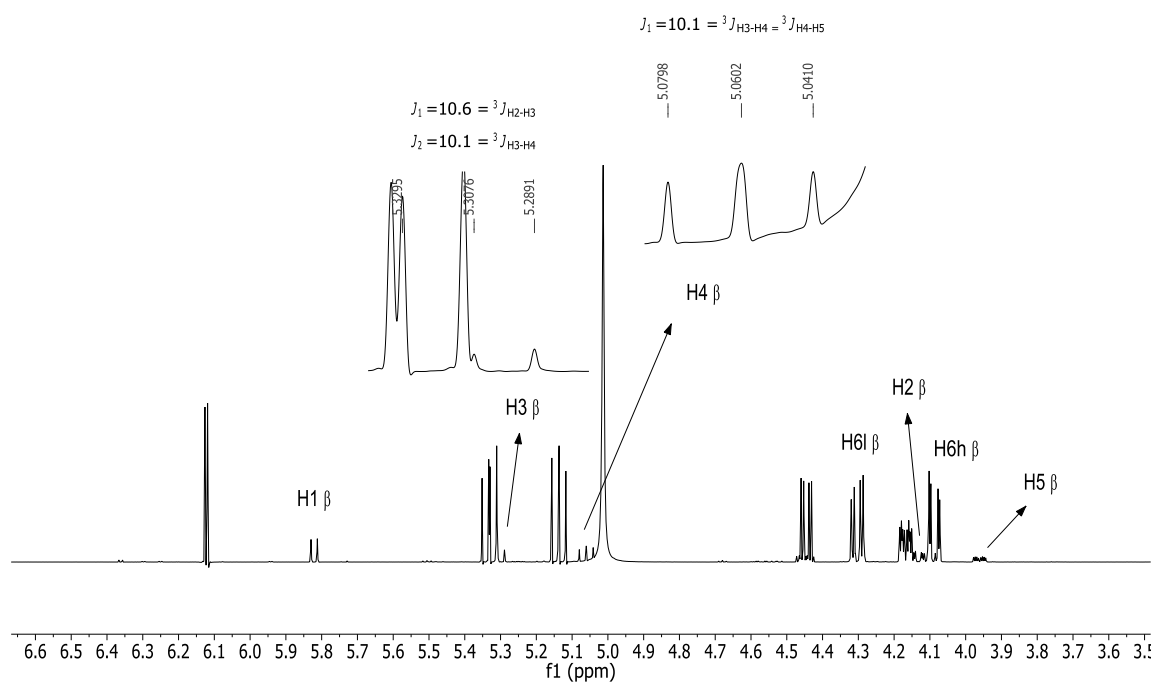


Figura 63. Espectro de RMN ${}^1\text{H}$ de **2a** y **2b** en CD_3OD a 500 MHz.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **2b** se obtuvieron del experimento HECADE (ver figuras 64 y 65), cuyos valores se recogen en la tabla 20:

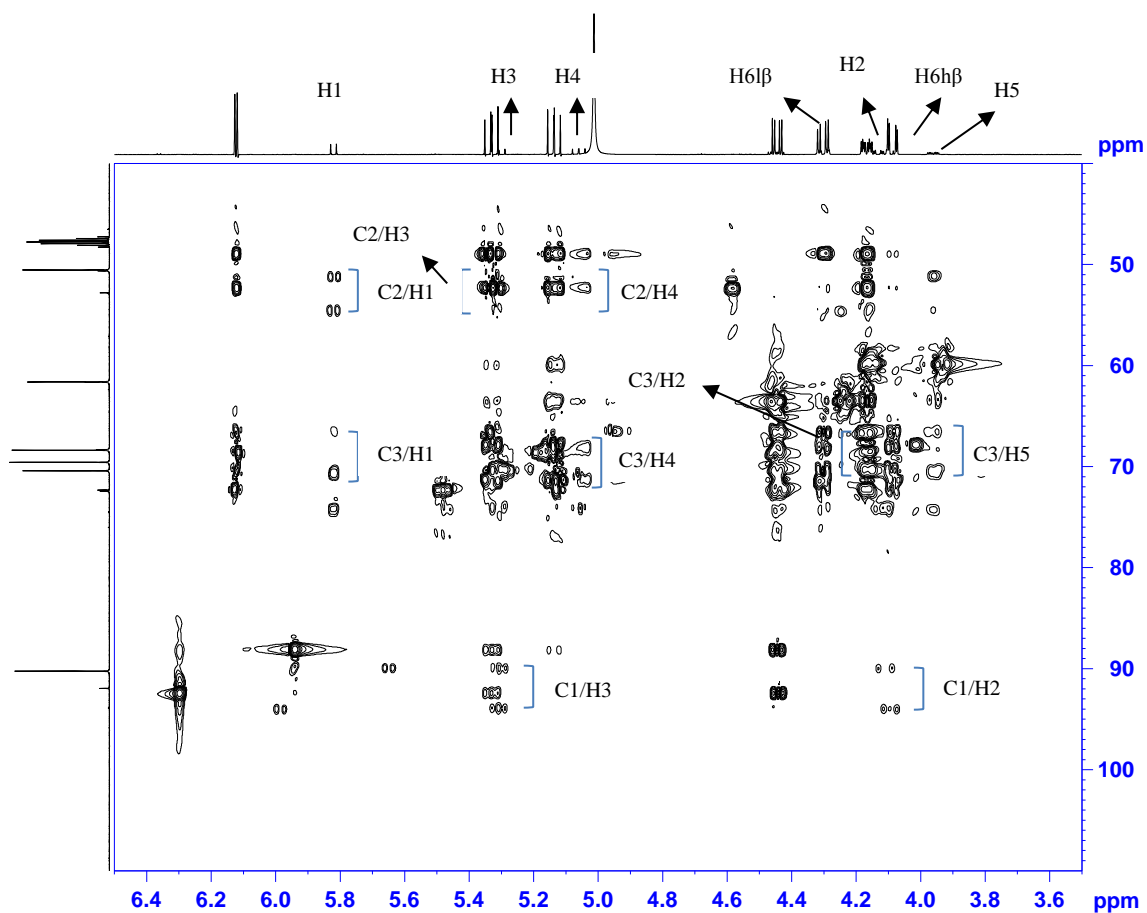


Figura 64. HECAD de **2a** y **2b** en CD_3OD a 500 MHz; acoplamientos correspondientes a C1, C2 y C3.

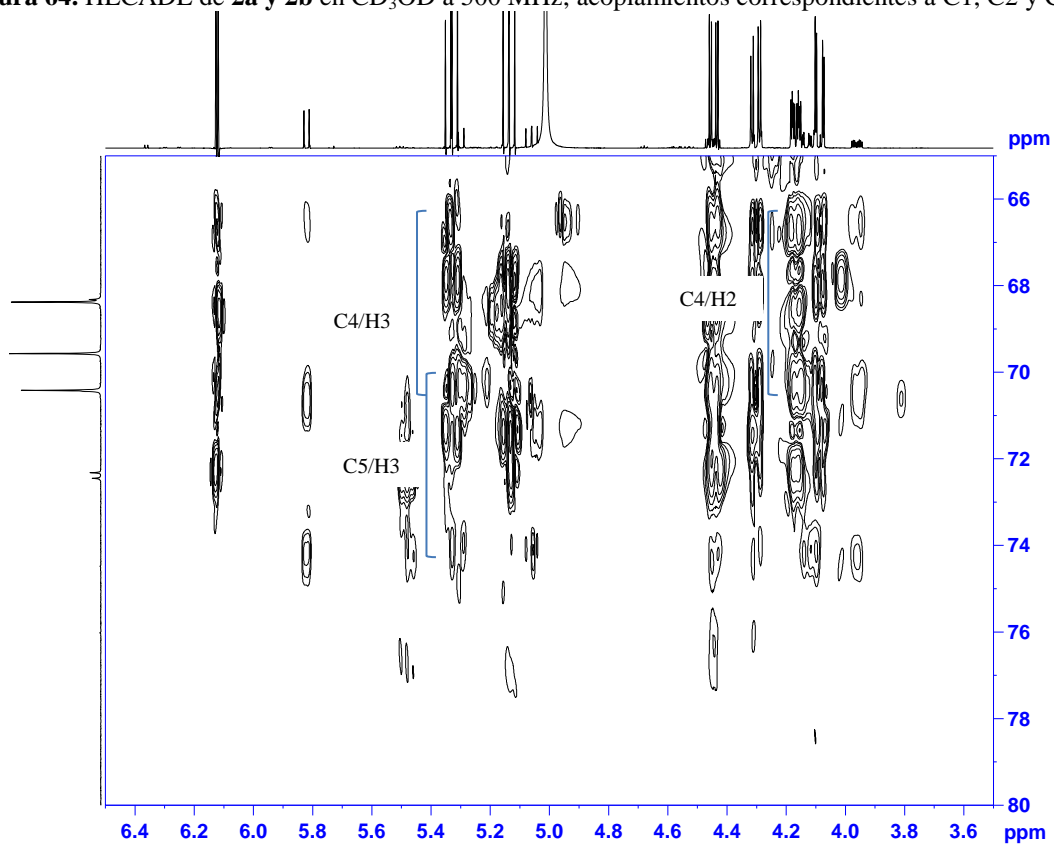
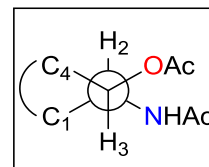


Figura 65. Ampliación del HECAD de **2a** y **2b**. Acoplamientos de C4 y C5.

Tabla 20. Constantes de acoplamiento heteronucleares de **2b**.

nJ (C, H) (Hz)	HECADE en CD ₃ OD
2J (C1,H2)	-7.8
3J (C1,H3)	+1.0
2J (C2,H1)	+1.0
2J (C2,H3)	-4.6
3J (C2,H4)	+0.8
3J (C3,H1)	+0.5
2J (C3,H2)	n.l.
2J (C3,H4)	-4.5
3J (C3,H5)	n.l.
3J (C4,H2)	+4.0
2J (C4,H3)	-4.0
2J (C4,H5)	n.l.
3J (C5,H3)	+0.5



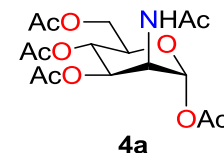
n.l.= no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

2.4.3.1.b.3) Tetraacetato de 2-N-acetil- α -D-manosamina (**4a**)

En la tabla 21 se recogen los datos espectroscópicos del compuesto **4a**:

Tabla 21. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125MHz) en CD₃OD de **4a**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	90.8	6.10 d
2	49.3	4.41 dd
3	71.1	5.31 dd
4	65.9	5.11 dd
5	73.1	4.15 ddd
6	62.5	H _{6l} 4.31 dd H _{6h} 4.07 dd
Ac (O)	172.9, 171.0, 170.2, 170.1, 19.4 (4)	2.21, 2.07, 2.04, 2.01 s
Ac (N)	168.8, 21.1	1.94 s



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Las constantes de acoplamiento homonucleares se pudieron obtener del espectro de RMN ^1H (ver figura 66):

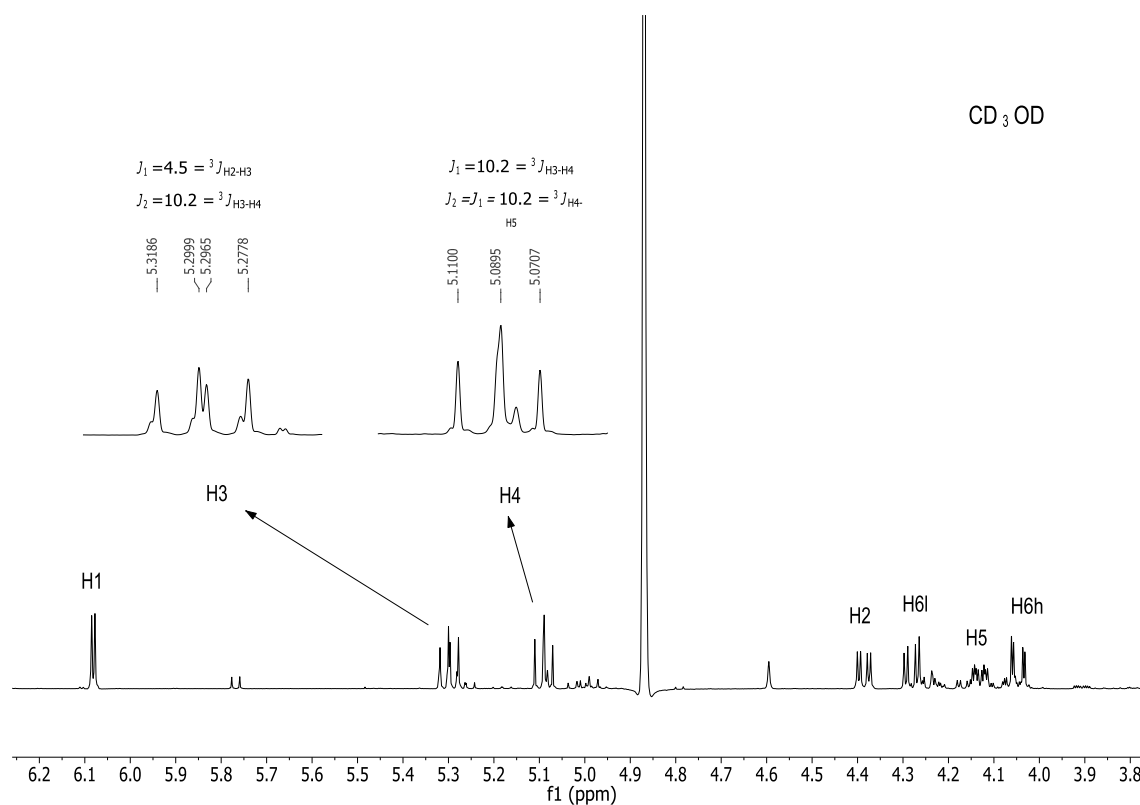


Figura 66. Espectro de RMN ¹H de **4a** en CD₃OD a 500 MHz.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **4a** se obtuvieron del experimento HETLOC (ver figura 67), cuyos valores se recogen en la tabla 22:

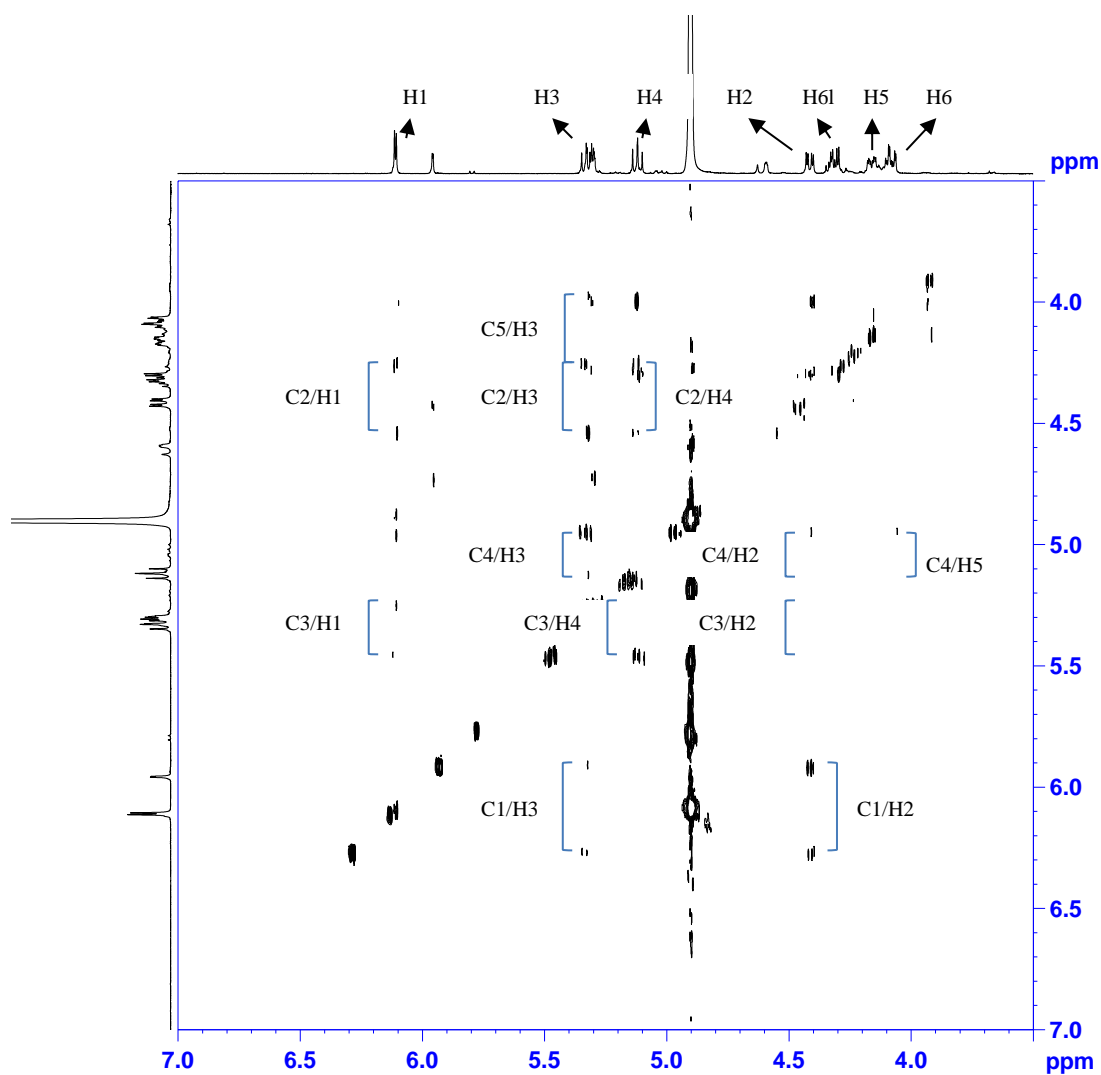
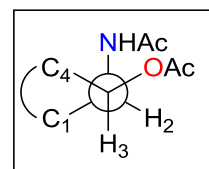


Figura 67. HETLOC de **4a** en CD₃OD a 500 MHz..

Tabla 22. Constantes de acoplamiento heteronucleares de **4a** en CD₃OD.

ⁿ J (C, H) (Hz)	HETLOC
² J (C1,H2)	-1.9
³ J (C1,H3)	+0.7
² J (C2,H1)	0
² J (C2,H3)	-4.0
³ J (C2,H4)	+0.6
³ J (C3,H1)	+5.0
² J (C3,H2)	-6.6
² J (C3,H4)	-4.5
³ J (C3,H5)	n.o.
³ J (C4,H2)	+5.6
² J (C4,H3)	-4.4
² J (C4,H5)	-4.9
³ J (C5,H3)	+2.8

n.o.= no se observa el acoplamiento

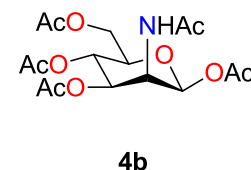


2.4.3.1.b.4) Tetraacetato de 2-N-acetil-β-D-manosamina (4b)

Como en el caso del compuesto **2b**, a pesar de que el compuesto **4b** no se pudo aislar puro por HPLC, sus datos se pudieron obtener realizando el análisis sobre la mezcla de los dos anómeros α y β. En la tabla 23 se recogen los datos espectroscópicos de RMN ¹H y ¹³C del compuesto **4b**:

Tabla 23. Datos espectroscópicos de RMN ¹H (500 MHz) y ¹³C (125MHz) en CDCl₃/CD₃OD de **4b**.

átomo	δ _C	δ _H , multiplicidad
1	91.9	5.97 d
2	49.4	4.59 dd
3	69.0	5.30 dd
4	65.9	5.24 t
5	70.2	4.05 ddd
6	62.5	H _{6l} 4.29 m H _{6h} 4.09 m
Ac (O)	174.0, 172.1, 171.5, 170.4, 22.0, 21.9 (2), 20.5	2.17, 2.10, 2.09, 2.04 s
Ac (N)	168.7, 20.4	1.99 s



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Las constantes de acoplamiento homonucleares de **4b** se pudieron obtener del espectro de RMN ¹H (ver figura 68), con la excepción de los protones H_{6l} y H_{6h} por encontrarse debajo de las señales del anómero alfa.

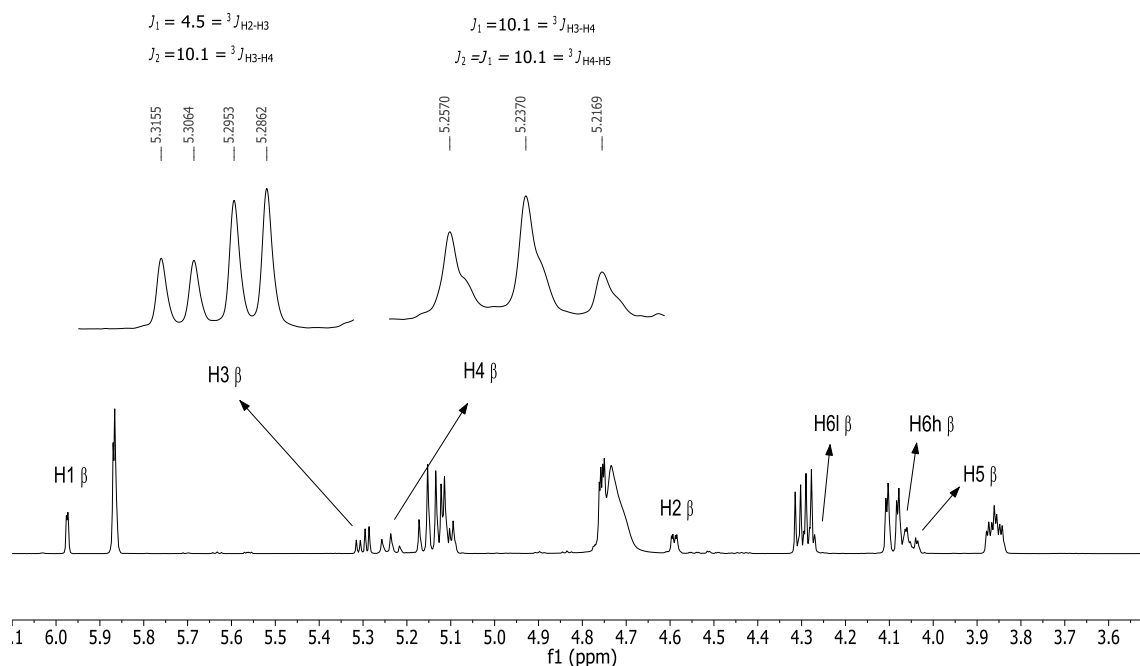


Figura 68. Espectro de RMN ${}^1\text{H}$ de **4b** en $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ a 500 MHz.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares se obtuvieron del experimento HECADE (ver figuras 69 y 70), cuyos valores se recogen en la tabla 24:

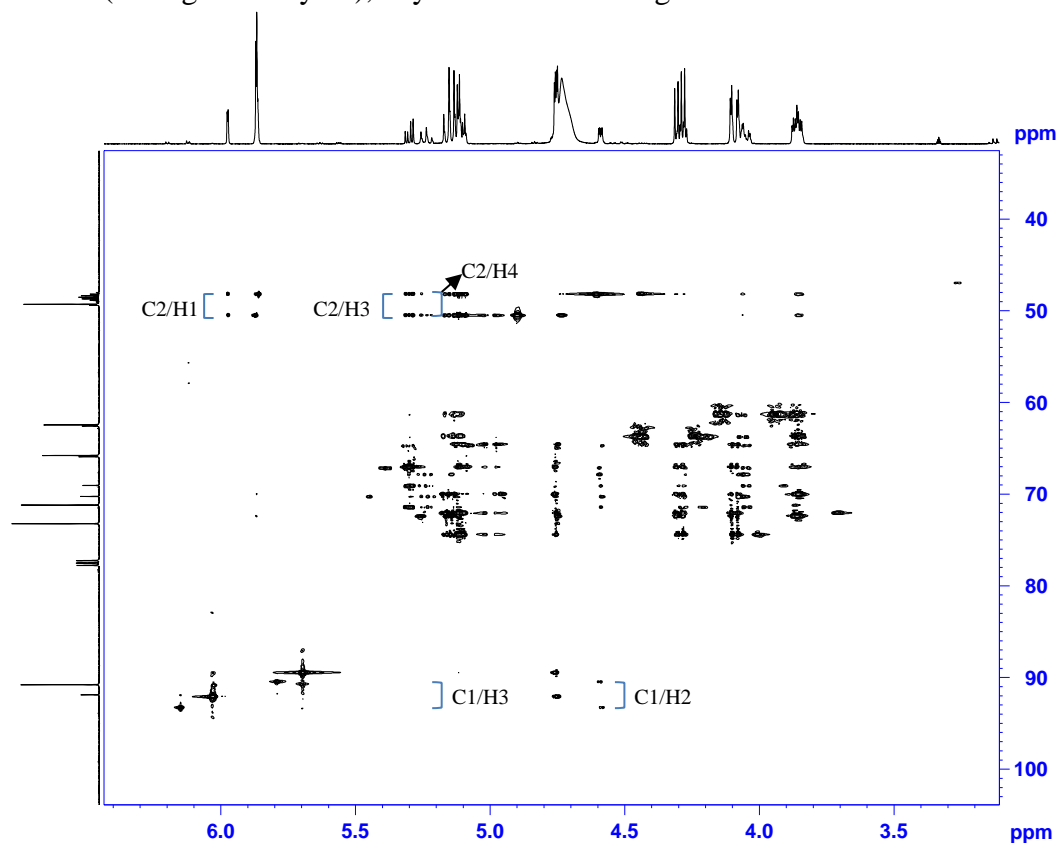


Figura 69. HECADE de **4a** y **4b** en $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ a 500 MHz; acoplamientos correspondientes a C1 y C2.

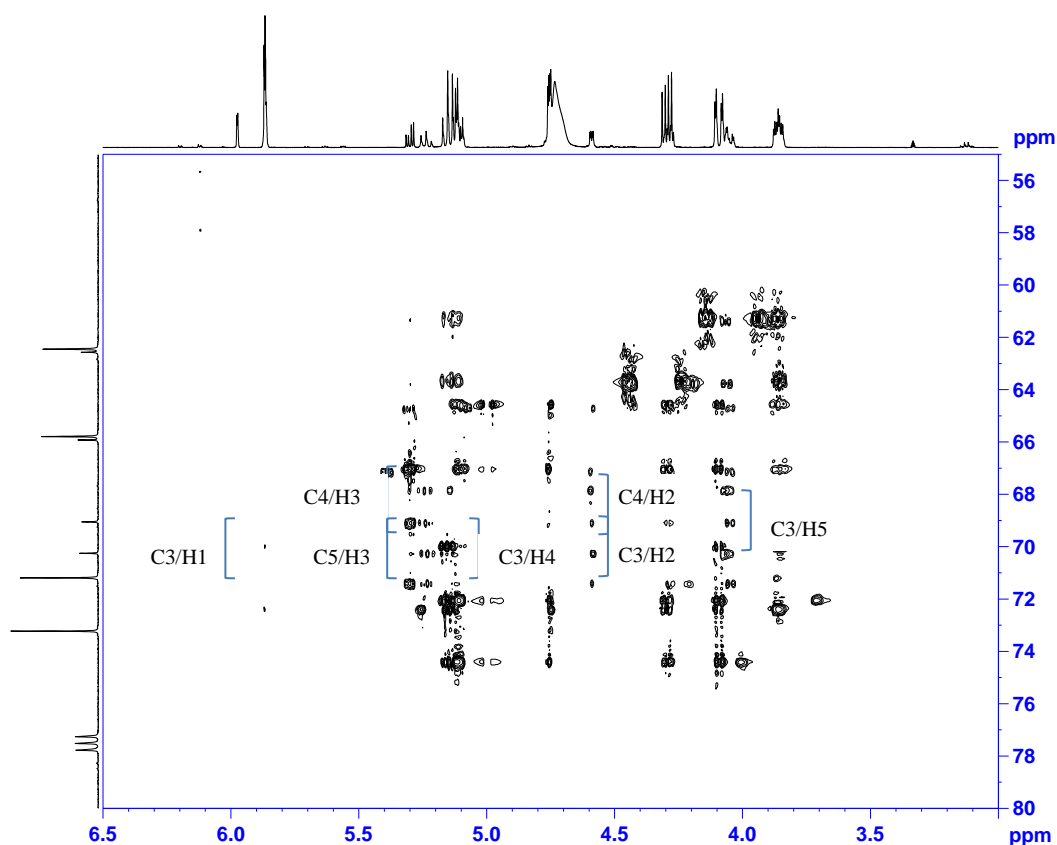
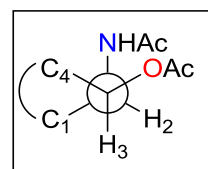


Figura 70. Ampliación del HECAD de **4a** y **4b** en $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ a 500 MHz. Acoplamientos correspondientes a C3, C4 y C5.

Tabla 24. Constantes de acoplamiento heteronucleares de **4b** en $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$.

$^nJ(\text{C}, \text{H})$ (Hz)	HECADE
$^2J(\text{C1}, \text{H2})$	-3.8
$^3J(\text{C1}, \text{H3})$	+0.8
$^2J(\text{C2}, \text{H1})$	+6.0
$^2J(\text{C2}, \text{H3})$	+0.2
$^3J(\text{C2}, \text{H4})$	+0.6
$^3J(\text{C3}, \text{H1})$	+5.4
$^2J(\text{C3}, \text{H2})$	-5.3
$^2J(\text{C3}, \text{H4})$	-5.9
$^3J(\text{C3}, \text{H5})$	+1.6
$^3J(\text{C4}, \text{H2})$	+5.7
$^2J(\text{C4}, \text{H3})$	n.l.
$^2J(\text{C4}, \text{H5})$	+1.7
$^3J(\text{C5}, \text{H3})$	+1.1



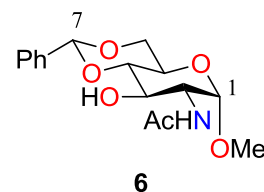
n.l.= no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

2.4.3.1.b.4) 2-Acetamido-4,6-O-benziliden-2-desoxi- α -D-glucopiranosido de metilo (**6**)

Debido a su similitud con el modelo **2a**, se obtuvieron los datos espectroscópicos del compuesto **6**, con dos anillos de seis miembros y con un grupo OMe en el carbono anomérico que se obtuvo como intermedio en la obtención del modelo **8**. Los desplazamientos químicos de protón y carbono de **6** se muestran en la tabla 25:

Tabla 25. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125MHz) en CDCl_3 de **6**. (Nota: la numeración se hizo por similitud con **2a** y no se corresponde con la IUPAC).

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	98.9	4.72 d
2	54.3	4.21 td
3	70.8	3.90 t
4	82.2	3.58 t
5	62.5	3.81 m
6	69.0	$\text{H}_{6\text{ax}}$ 3.77 m $\text{H}_{6\text{ec}}$ 4.28 m
7	102.1	5.55 s
Ph	137.2, 129.3(2), 128.4 (2), 126.5	7.58-7.32 m
OMe	55.4	3.40 s
Ac (N)	171.7, 23.5	2.05 s



H_{ec} protón en posición ecuatorial. H_{ax} protón en posición axial.

Las constantes de acoplamiento homonucleares de **6** se pudieron obtener del espectro de RMN ^1H (ver figura 71), con la excepción de los protones H_5 , $\text{H}_{6\text{ax}}$ y $\text{H}_{6\text{ec}}$.

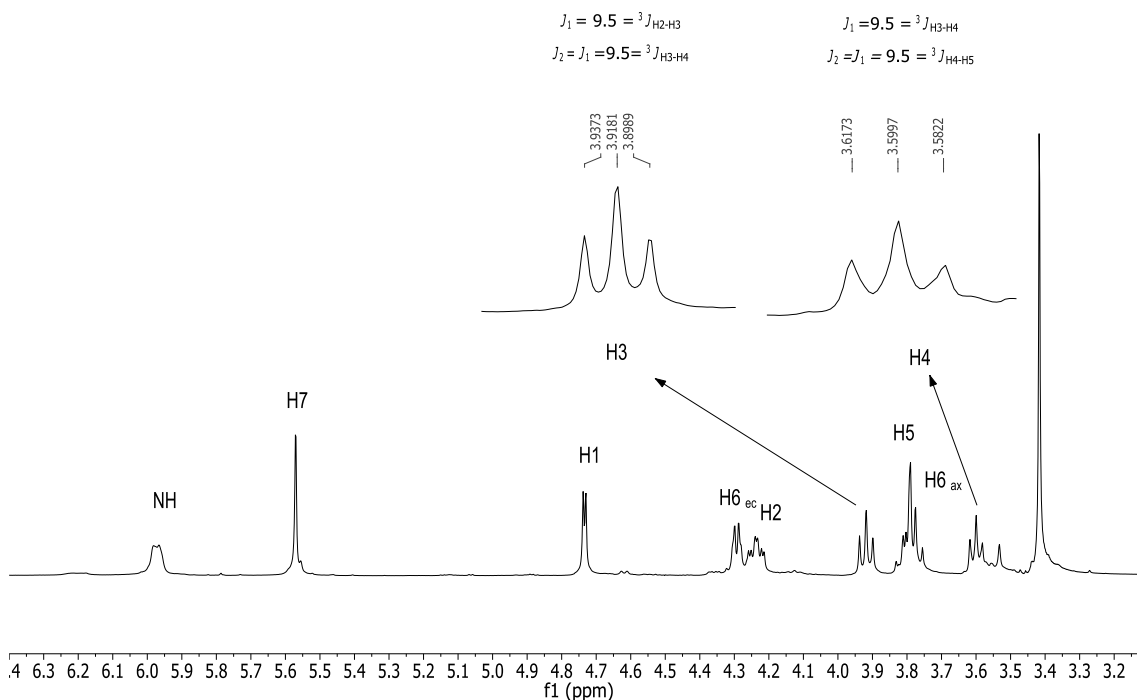


Figura 71. Espectro de RMN ^1H de **6** en CDCl_3 a 500 MHz.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **6** se obtuvieron del experimento HECAD (ver figura 71), cuyos valores se recogen en la tabla 26:

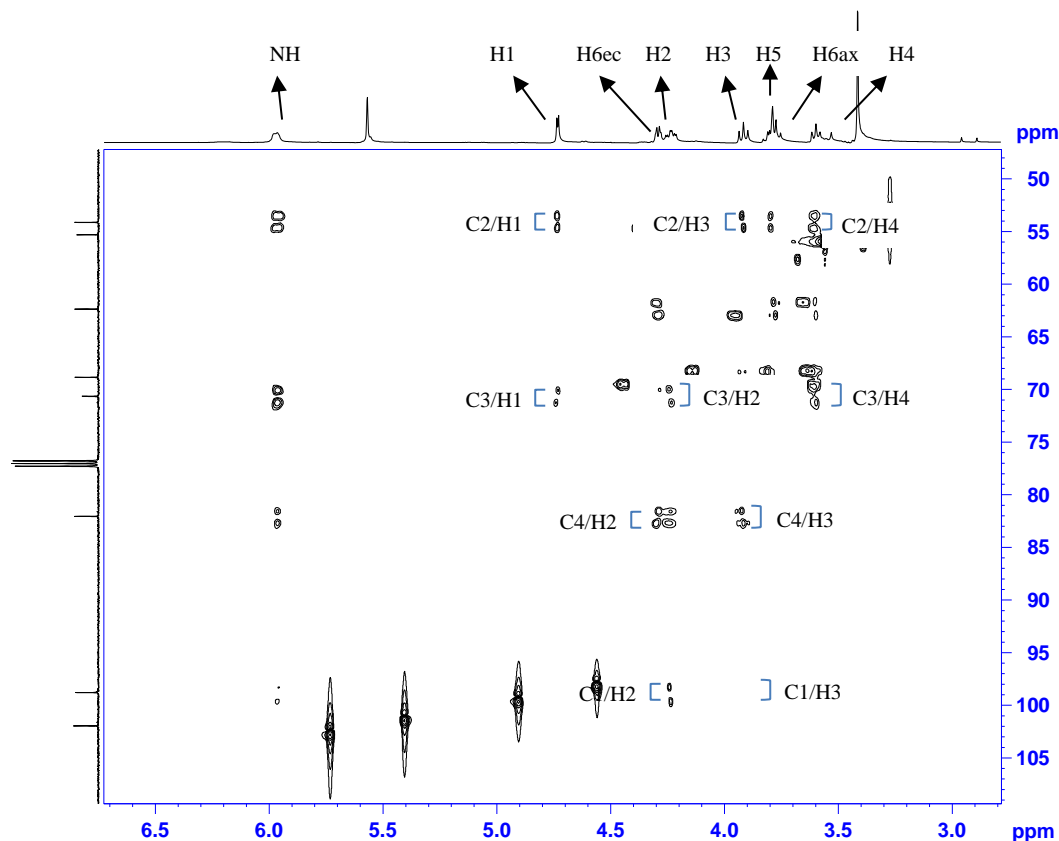
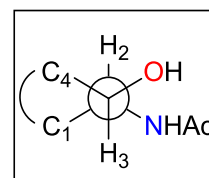

 Figura 72. HECAD de **6** en CDCl_3 a 500 MHz.

 Tabla 26. Constantes de acoplamiento heteronucleares de **6** en CDCl_3 .

$^nJ(\text{C}, \text{H})$ (Hz)	HECADE
$^2J(\text{C1}, \text{H2})$	-3.8
$^3J(\text{C1}, \text{H3})$	+0.5
$^2J(\text{C2}, \text{H1})$	-0.9
$^2J(\text{C2}, \text{H3})$	-4.3
$^3J(\text{C2}, \text{H4})$	+0.4
$^3J(\text{C3}, \text{H1})$	+4.7
$^2J(\text{C3}, \text{H2})$	-5.5
$^2J(\text{C3}, \text{H4})$	-4.8
$^3J(\text{C3}, \text{H5})$	n.l.
$^3J(\text{C4}, \text{H2})$	+1.5
$^2J(\text{C4}, \text{H3})$	-3.9
$^2J(\text{C4}, \text{H5})$	+0.1
$^3J(\text{C5}, \text{H3})$	n.l.



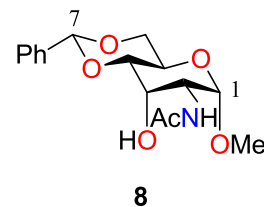
n.o.= no se observa el acoplamiento; n.l.= no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

2.4.3.1.b.5) 2-Acetamido-4,6-O-benziliden-2-desoxi-α-D-alopiranosido de metilo (**8**)

En la tabla 27 se recogen los datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C del compuesto **8** en benceno deuterado:

Tabla 27. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125MHz) en C_6D_6 de **8**. (Nota: la numeración se hizo por similitud con **2a** y no se corresponde con la IUPAC).

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	99.5	4.60 d
2	49.9	4.32 m
3	68.6	3.96 sa
4	78.7	2.98 dd
5	57.7	4.05 td
6	69.3	$\text{H}_{6\text{ec}}$ 4.19 dd $\text{H}_{6\text{ax}}$ 3.47 t
7	101.8	5.30 s
Ph	138.4, 129.2, 128.4 (2), 127.5, 126.8	7.60-7.20 m
OMe	55.3	2.87 s
Ac (N)	168.7, 22.6	1.47 s



H_{ec} protón en posición ecuatorial. H_{ax} protón en posición axial.

Las constantes de acoplamiento homonucleares de **8** se obtuvieron del espectro de RMN ^1H (ver figura 73), excepto las correspondientes a los protones H2 y H3:

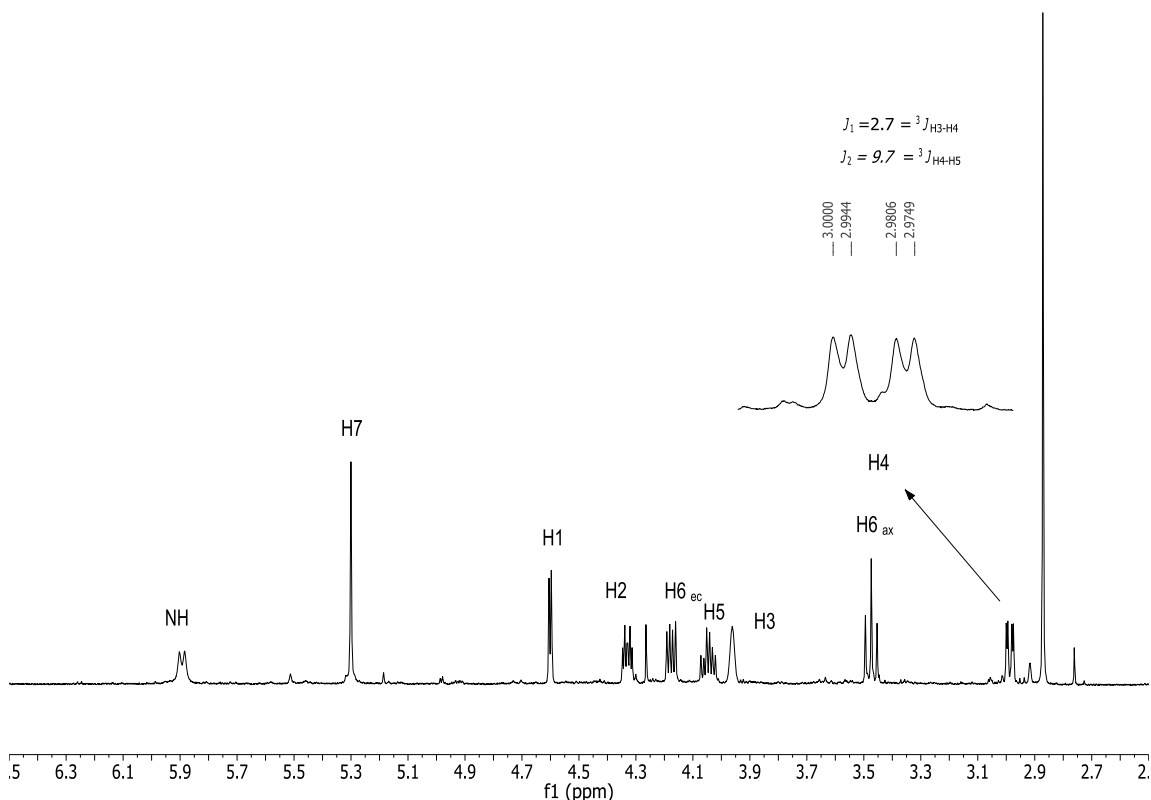


Figura 73. Espectro de RMN ^1H de **8** en C_6D_6 a 500 MHz.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **8** se obtuvieron del experimento HECAD (ver figura 74), cuyos valores se recogen en la tabla 28:

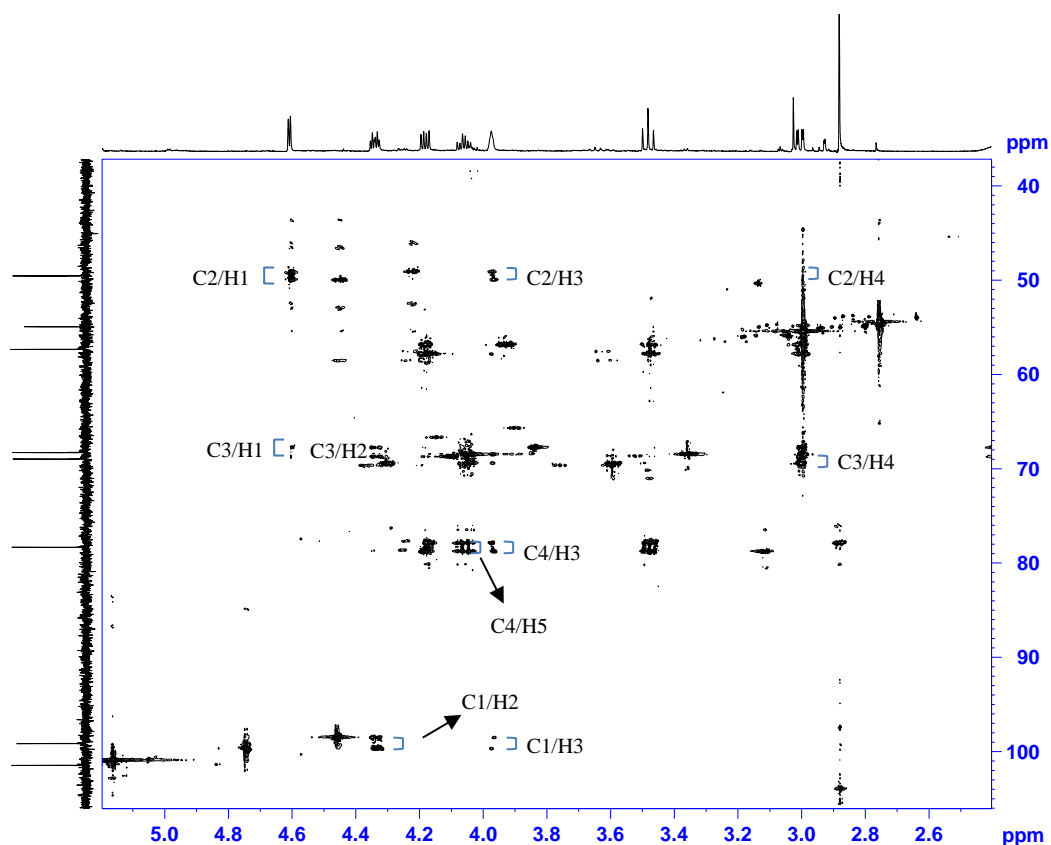
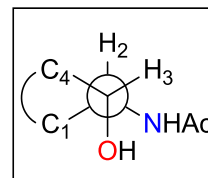


Figura 74. HECADE de **8** en C_6D_6 a 600 MHz.

Tabla 28. Constantes de acoplamiento heteronucleares de **8** en C_6D_6 .

nJ (C, H) (Hz)	HSQC-HECADE
2J (C1,H2)	-3.0
3J (C1,H3)	+5.3
2J (C2,H1)	0
2J (C2,H3)	-4.3
3J (C2,H4)	+0.9
3J (C3,H1)	+0.6
2J (C3,H2)	-1.2
2J (C3,H4)	+1.4
3J (C3,H5)	n.l.
3J (C4,H2)	n.o.
2J (C4,H3)	-4.7
2J (C4,H5)	-2.4
3J (C5,H3)	n.o.

n.o.= no se observa el acoplamiento



2.4.3.2. Modelo CH(N)-CH(N)

2.4.3.2.a) 2,3-Diazido-4,6-O-benciliden- α -D-manopiranosido de metilo (**14**)

El compuesto **14** se obtuvo en forma cristalina, por lo que se realizó un estudio de difracción de rayos X para conocer los ángulos diedros a través de los enlaces C1-C2-C3-C4 y poderlos comparar con el estudio en disolución mediante RMN (ver figura 75):

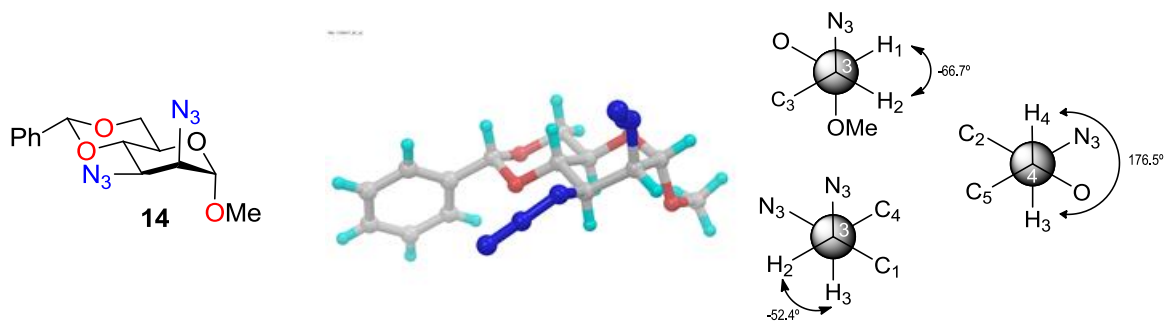
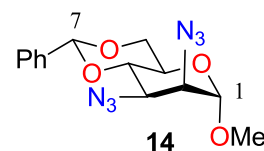


Figura 75. Estructura de difracción de rayos X de **14**.

En la tabla 29 se recogen los datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C de **14**:

Tabla 29. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125MHz) en CDCl_3 de **14**. (Nota: la numeración se hizo por similitud con **4a** y no se corresponde con la IUPAC).

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	99.4	4.73 d
2	62.7	3.91 dd
3	59.3	4.16 dd
4	77.6	4.05 m
5	63.9	3.85 m
6	68.7	H _{6ec} 4.30 dd H _{6ax} 3.85 m
7	101.7	5.67 s
Ph	136.8, 129.1, 128.3 (2), 125.9 (2)	7.60-7.35 m
OMe	55.2	3.42 s



H_{ec} protón en posición ecuatorial. H_{ax} protón en posición axial.

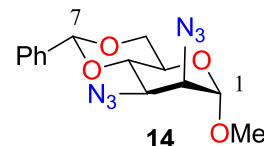
Cabe destacar la diferencia en el valor del desplazamiento químico de carbono en C2 y C3 del compuesto **14**, con respecto a **6** y a **8**. Como se puede observar en la tabla 29, el δ_{C} de C3 para **14**, que presenta un grupo azida, es alrededor de 10 ppm menos que ese mismo carbono en los compuestos **6** u **8**, en los que está enlazado a un grupo hidroxilo (59.3 frente a 70.6 y 68.3 respectivamente).

Se probó con otros disolventes deuterados con el fin de intentar separar las señales de H5 y H6_{ax} (metanol- d_4 , tolueno- d_8 , benceno- d_6), y conseguir resolver de este

modo las multiplicidades de H4 y H5. Los mejores resultados se obtuvieron con benceno- d_6 (ver tabla 30):

Tabla 30. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125MHz) en C_6D_6 de **14**. (Nota: la numeración se hizo por similitud con **4a** y no se corresponde con la IUPAC).

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad ^a
1	99.0	4.12 d
2	62.5	3.20 dd
3	59.4	3.76 dd
4	77.5	3.89 dd
5	63.8	3.58 ddd
6	68.3	H _{6ec} 4.00 dd H _{6ax} 3.44 t
7	101.4	5.21 s
Ph	137.5, 128.1, 128.0 (2), 126.0 (2)	7.60-7.10 m
OMe	54.1	2.79 s



H_{ec} protón en posición ecuatorial. H_{ax} protón en posición axial.

Las constantes de acoplamiento homonucleares se pudieron obtener del espectro de RMN ^1H (ver figura 76):

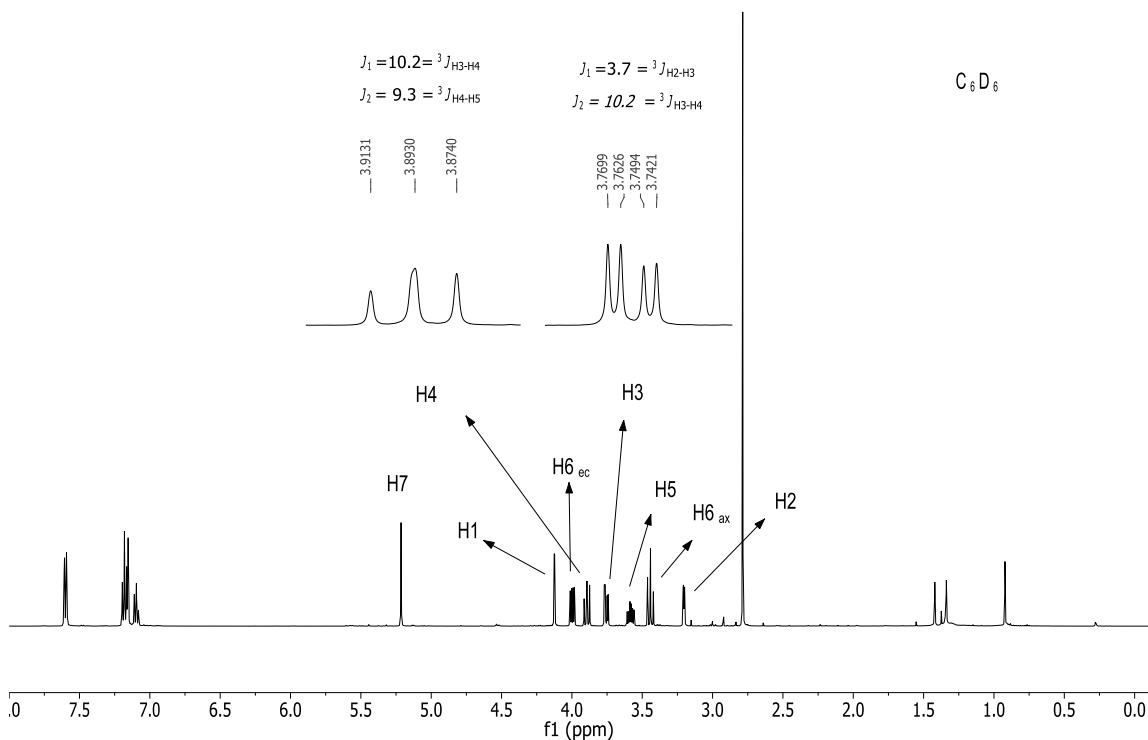


Figura 76. Espectro de RMN ^1H de **14** en C_6D_6 a 500 MHz.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares se obtuvieron de los experimentos HETLOC y *J*-HMBC en ambos disolventes (ver figuras 77-80):

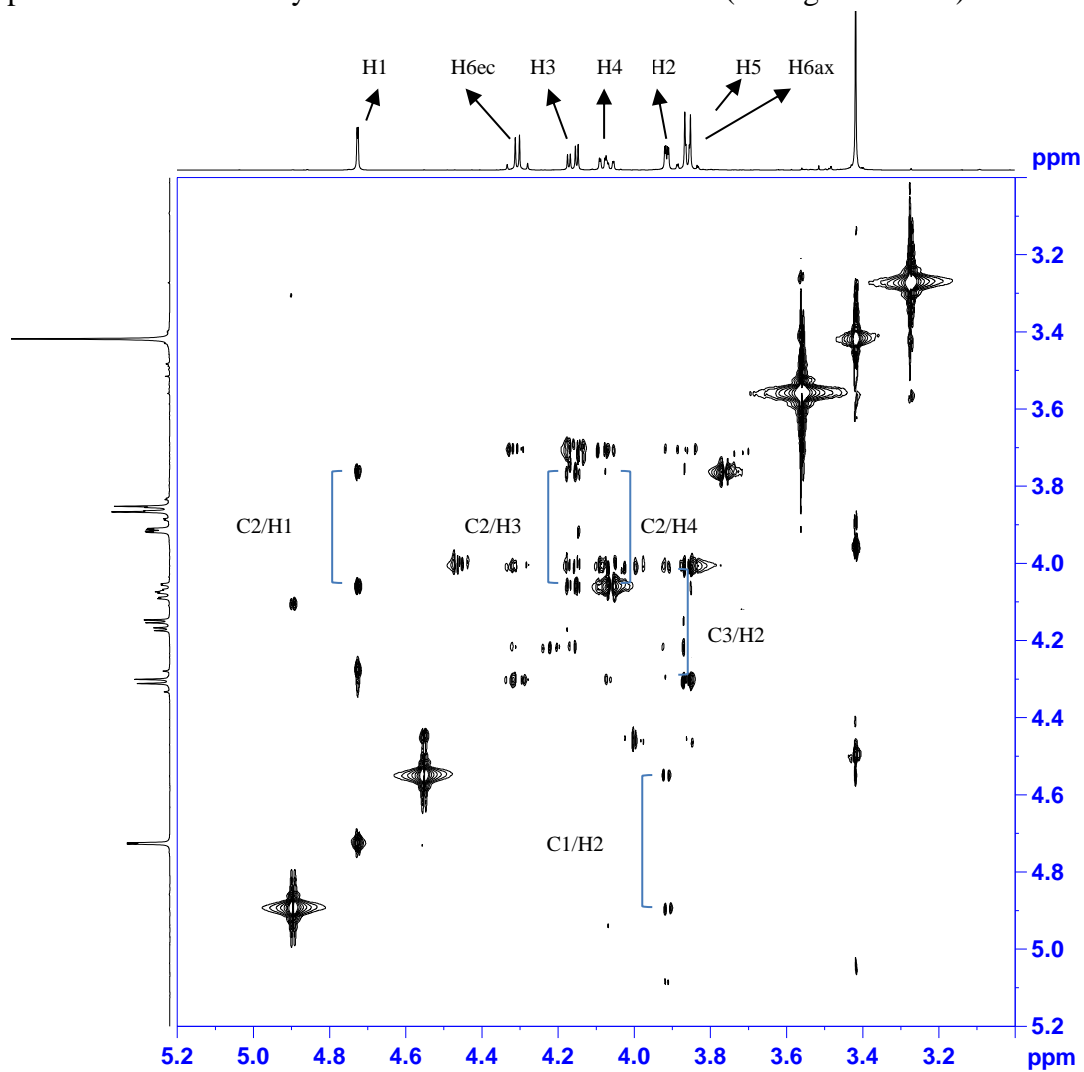


Figura 77. HETLOC de **14** en CDCl_3 a 500 MHz.

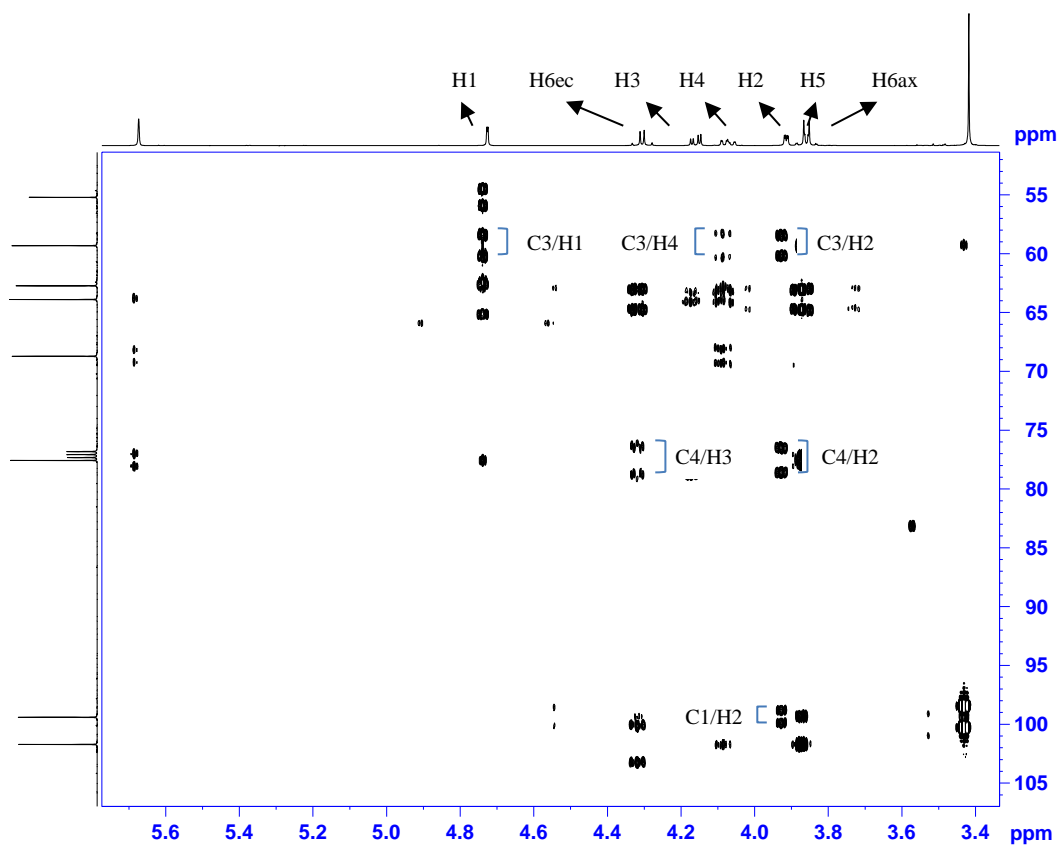


Figura 78. *J*-HMBC de **14** en CDCl₃ a 500 MHz.

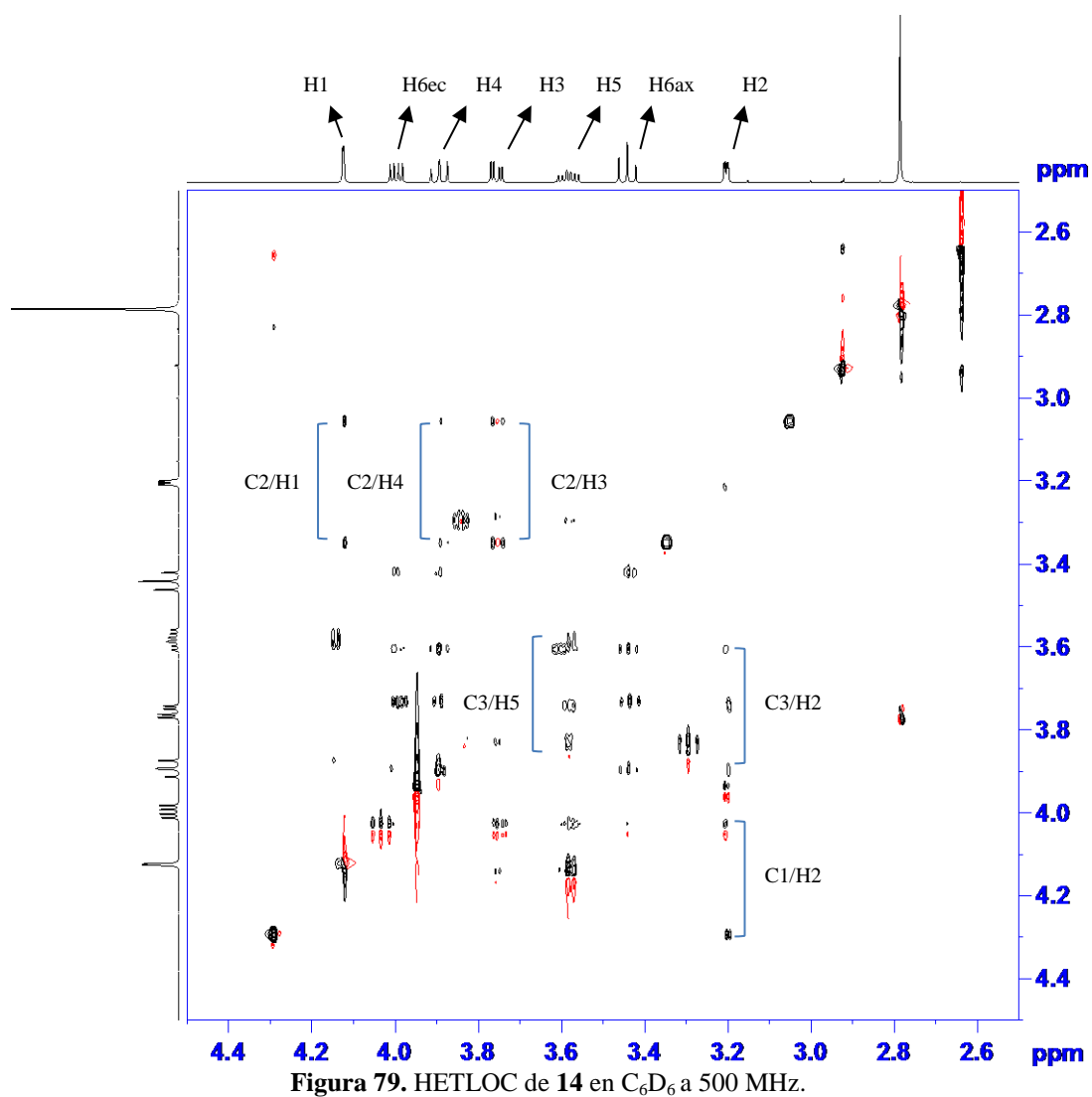


Figura 79. HETLOC de 14 en C_6D_6 a 500 MHz.

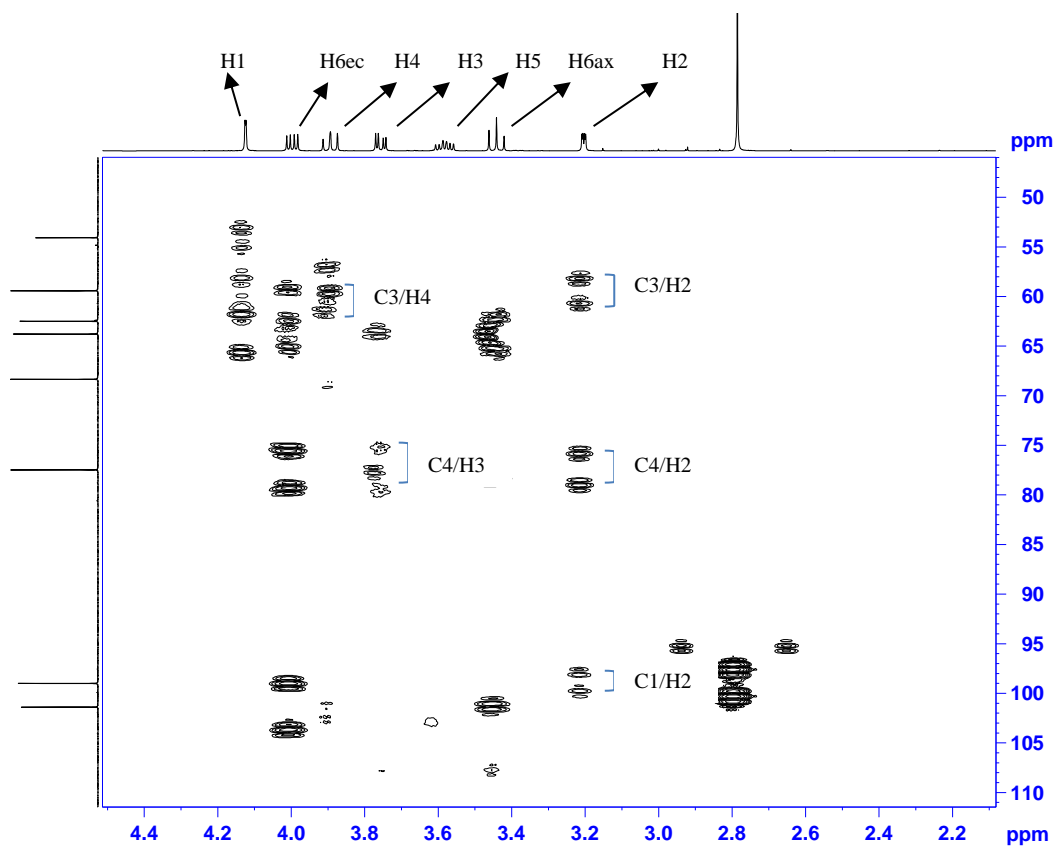
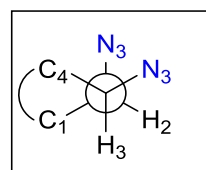


Figura 80. *J*-HMBC de **14** en C₆D₆ a 500 MHz.

Los valores obtenidos para las constantes de acoplamiento heteronucleares de **14** se recogen en la tabla 31:

Tabla 31. Constantes de acoplamiento heteronucleares de **14**.

ⁿ <i>J</i> (C, H) (Hz)	HETLOC en CDCl ₃	<i>J</i> -HMBC en CDCl ₃ ^a	HETLOC en C ₆ D ₆	<i>J</i> -HMBC en C ₆ D ₆ ^b
² <i>J</i> (C1,H2)	-2.1	-2.8	-2.3	-2.7
³ <i>J</i> (C1,H3)	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.
² <i>J</i> (C2,H1)	-0.5	n.o.	-0.7	n.o.
² <i>J</i> (C2,H3)	-0.7	n.o.	-0.5	n.o.
³ <i>J</i> (C2,H4)	n.l.	n.o.	+0.9	n.o.
³ <i>J</i> (C3,H1)	n.o.	+4.6	n.o.	n.l.
² <i>J</i> (C3,H2)	-4.4	-4.3	-3.7	-4.3
² <i>J</i> (C3,H4)	n.o.	-5.2	n.o.	-5.9
³ <i>J</i> (C3,H5)	n.o.	n.o.	+1.5	n.o.
³ <i>J</i> (C4,H2)	n.o.	+5.5	n.o.	+5.5
² <i>J</i> (C4,H3)	n.l.	-6.3	n.o.	-5.9
² <i>J</i> (C4,H5)	0	n.o.	n.o.	n.o.
³ <i>J</i> (C5,H3)	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.



n.o.= no se observa el acoplamiento; n.l.= no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

^a Factor de escala= 49. ^b Factor de escala= 73.

2.4.4. Análisis comparativo de las constantes de acoplamiento obtenidas para los modelos experimentales 1,2-disustituídos

Una vez obtenidos los valores de las constantes de acoplamiento para los modelos propuestos, el siguiente paso consistió en representarlos en forma de tablas que nos permitan compararlas (ver tablas **A-C** págs. 146-151).^{24,34,36,54,55} En dichas tablas se muestra un análisis comparativo detallado de los datos extraídos de la bibliografía más los datos obtenidos experimentalmente, para cada una de las constantes. Para los compuestos **2a**, **2b**, **4a**, **4b**, **6** y **8** se realizó una minimización con el programa Maestro⁵⁶ de los diferentes conformeros que se obtienen como resultado de la rotación de los grupos exteriores del esqueleto de piranosido. En todos los conformeros se observó que el anillo de seis miembros era muy similar, produciéndose variaciones únicamente en las disposiciones de los enlaces O-H y O-Ac. Del conformero de menor energía se extrajeron los ángulos para cada enlace C-H (valores representados en rojo en las tablas **A-C**). Para el compuesto **14**, los valores de los ángulos se extrajeron del experimento de difracción de rayos X. A continuación se presenta un análisis detallado para cada constante.

2.4.4.1. Constantes de acoplamiento a dos enlaces en donde está implicado el carbono anomérico

Para los casos $^2J(C1,H2)$ y $^2J(C2,H1)$, los valores obtenidos no se ajustan a los previstos tabulados por Murata en su trabajo original.^{27a} Es necesario recurrir a la “regla de la proyección” establecida por Bock y Pedersen⁵⁷ siguiendo los trabajos de Perlin y col.⁵⁸ y que Serianni y col. han empleado en sus investigaciones.³⁴ En estos trabajos se afirma que el valor y el signo de la constante $^2J(C,H)$ no depende del ángulo diedro, sino de la orientación de los dos átomos electronegativos unidos a C1 y C2 en relación con el enlace C2-H2 para el caso de $^2J(C1,H2)$, y en el caso de $^2J(C2,H1)$, en relación con el enlace C1-H1 (ver explicación detallada en cada apartado sobre la constante correspondiente).

2.4.4.1.a) $^2J(C1,H2)$

Para poder aplicar esta regla de proyección, mencionada en el párrafo anterior, a los casos de glucosa y manosa (y por analogía a los compuestos **6**, **8** y **14**) hay que dibujar la proyección de Newman⁵⁹ a través del enlace C1-C2, establecer un vector \vec{v} que vaya en la misma dirección que el enlace C2-H2 y en sentido opuesto, observar el ángulo que forman las proyecciones de los demás enlaces C-O presentes (o C-N en los

54. Zhu, Y.; Pan, Q.; Thibaudeau, S.Z.; Zhao, S.; Carmichael, I.; Serianni, A.S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 466-479.

55. Tafazzoli, M.; Ghiasi, M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2086-2096.

56. Maestro. Version 9.8. Schrödinger, New York, NY, 2014.

57. Bock, K.; Pedersen, K. *Acta Chem. Scand.* **1977**, *31*, 354-358.

58. Schwarcz, J.A.; Cyr, N.; Perlin, A.S. *Can. J. Chem.* **1975**, 1872-1875.

59. Newman, M.S. *J. Chem. Educ.* **1955**, *32*, 344-347.

casos en que el sustituyente sobre C1 o C2 sea nitrogenado) con el plano que contiene al vector \vec{V} (dicho plano es perpendicular a la proyección de Newman) y sumar las contribuciones del coseno de cada ángulo.

Por ejemplo, para el caso **glu-a** (ver figura 81):

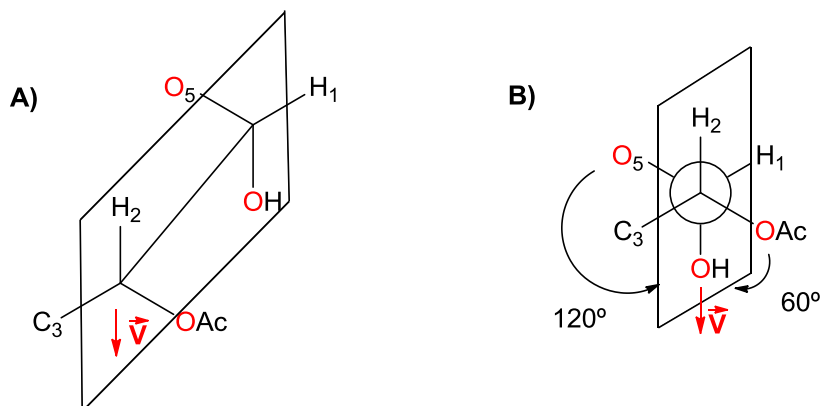


Figura 81. Representación del vector \vec{V} que atraviesa C2-H2 y del plano que lo contiene, perpendicular al plano de la proyección de Newman. **A)** Representación en perspectiva. **B)** Representación como proyección de Newman. Marcados con flechas los ángulos que forman los enlaces C-O con el plano que contiene al vector \vec{V} .

La “suma de contribución” de los cosenos de los ángulos que forman los enlaces C-O con el plano que contiene al vector \vec{V} sería:

$$\Sigma \cos = \cos 120^\circ (\text{C1-O5}) + \cos 60^\circ (\text{C2-OAc}) + \cos 0^\circ (\text{C1-OH}) = -0.5 + 0.5 + 1 = +1$$

De forma análoga, se pueden establecer las “sumas de contribución” ($\Sigma \cos$) para todos los demás casos (ver figura 82):

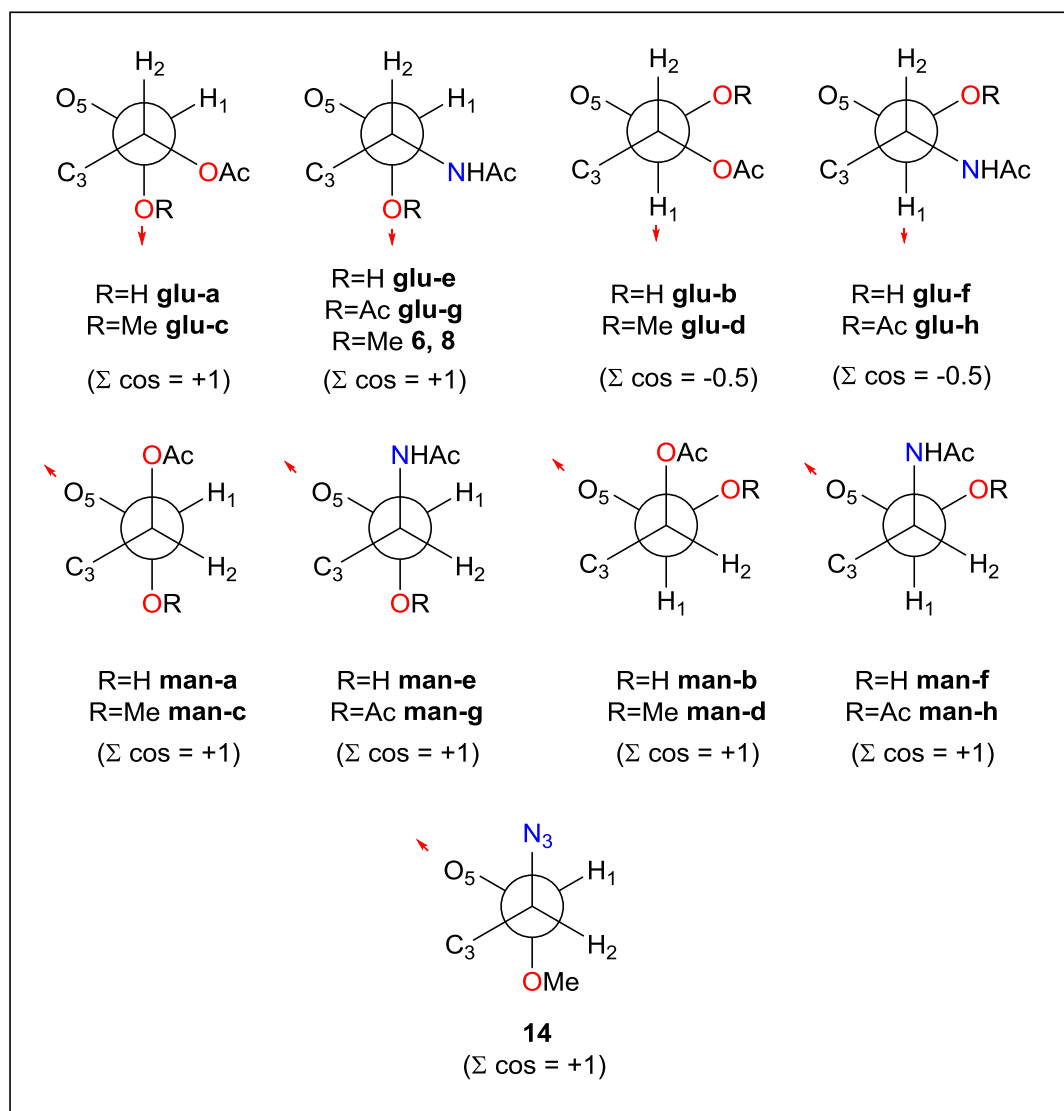


Figura 82. Proyecciones de Newman para los compuestos de las tablas A-C y aplicación de la regla de la proyección de Bock y Pedersen. El vector \vec{v} se indica como una flecha roja.

Bock y Pedersen⁵⁷ establecieron una recta que relaciona estas “sumas de cosenos” ($\Sigma \cos$) con el valor esperado aproximado para la constante de acoplamiento a dos enlaces (ver figura 83):

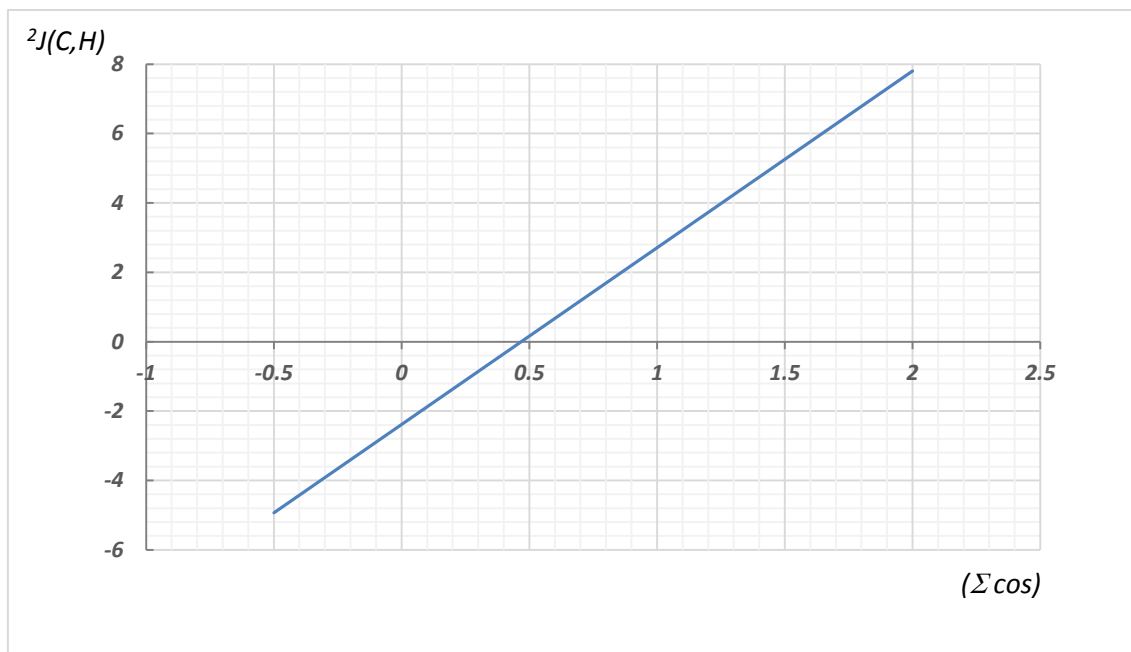


Figura 83. Recta que relaciona $\Sigma \cos$ con el valor esperado para $^2J(C,H)$. Figura adaptada de referencia 57.

Como puede observarse en la figura 82, para los modelos **glu-a**, **glu-c**, **glu-e** y **glu-g**, y todos los derivados de manosa, donde $\Sigma \cos$ es +1, los valores de $^2J(C,H)$ son pequeños en valor absoluto (entre 1.1 y 3.0 Hz). Aunque la regla de la proyección predice valores positivos si el $\Sigma \cos$ es 1, se observa experimentalmente que en algunos casos son positivos (+1.0 para **glu-c**) y en otros negativos (en torno a -1/-3 Hz para **glu-a**, **glu-e** y **glu-g**). Este hecho ya fue observado por Serianni y col.,³⁴ afirmando que la regla de la proyección sólo proporciona predicciones fiables sobre el signo de $^2J(C,H)$ cuando dicha constante presenta un valor mayor de 3-4 Hz en valor absoluto. Cabe destacar que *la sustitución de un átomo de oxígeno por un nitrógeno en el carbono que soporta el protón acoplado (C2 en este caso), produce variación en los valores de la constante de acoplamiento,^{36b} haciéndose más negativa en relación con el análogo O-sustituido*. Por ejemplo, para **glu-a** (-1.1 Hz) o **glu-c** (+1.0 Hz) en comparación con **glu-e** (desde -2.5 a -3.0 Hz) o **glu-g** (-1.9 Hz) respectivamente. De igual forma, **glu-b** (-6.4 Hz) o **glu-d** (-6.3 Hz) en comparación con **glu-f** (desde -7.2 a -7.5 Hz) o **glu-h** (-7.8 Hz) y también **man-a** (-1.1 Hz) o **man-c** (+1.2 Hz) si las comparamos con **man-e** (-3.3 Hz) o **man-f** (-3.6 ó -3.7 Hz).

En el caso de **6** y **8**, los valores obtenidos son -3.8 Hz y -3.0 Hz respectivamente. Para **14**, los valores oscilan entre -2.1 Hz y -2.8 Hz dependiendo del disolvente. El $\Sigma \cos$ es +1 en los tres casos, y se puede aplicar el mismo razonamiento que en el párrafo anterior, es decir que *la regla de la proyección predice bien el valor esperado de $^2J(C,H)$ pero no su signo*.

Para **glu-b**, **glu-d**, **glu-f** y **glu-h**, donde el $\Sigma \cos$ es -0.5, se observan valores grandes y negativos, entre -6.3 y -8 Hz, que se corresponden con la predicción de la regla de la proyección (ver figura 82 y 83).

2.4.4.1.b) $^2J(C2,H1)$

De forma análoga al apartado anterior, hay que establecer un vector \vec{V} que en este caso atraviese C1-H1 en lugar de C2-H2 y esté contenido en un plano que sea perpendicular al plano donde está dibujada la proyección de Newman, y al igual que se realizó para $^2J(C1,H2)$, observar el ángulo que forman las proyecciones de los demás enlaces C-O (o C-N en los casos en que el sustituyente sobre C1 o C2 esté nitrogenado) con el plano que contiene al vector \vec{V} y sumar las contribuciones del coseno de cada ángulo (ver figura 84):

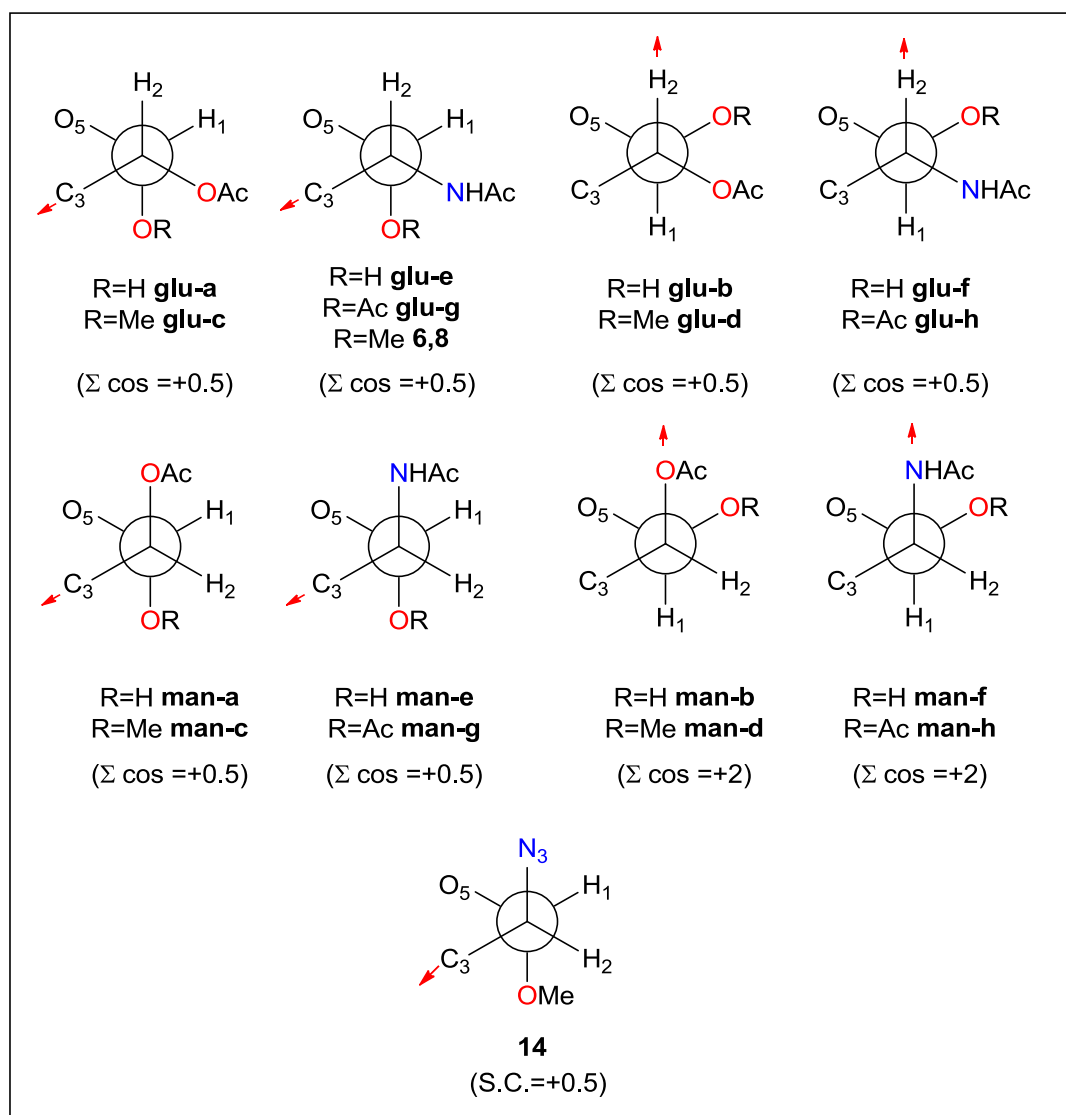


Figura 84. Proyecciones de Newman para los compuestos de las tablas A-C y aplicación de la regla de la proyección de Bock y Pedersen. El vector \vec{V} se indica como una flecha roja.

Por ejemplo, para el caso **glu-a**, la suma de los cosenos de los ángulos resultantes sería:

$$\Sigma \cos = \cos 60^\circ (C1-O5) + \cos 60^\circ (C1-OH) + \cos 120^\circ (C2-OAc) = 0.5 + 0.5 - 0.5 = +0.5$$

O para **man-b**, la suma sería:

$$\Sigma \cos = \cos 0^\circ(\text{C2-OAc}) + \cos 60^\circ (\text{C1-O5}) + \cos 60^\circ (\text{C1-OH}) = 1+0.5+0.5 = +2$$

Para todos los derivados de glucosa, **man-a**, **man-c**, **man-e** y **man-g**, 6, 8 y 14, $\Sigma \cos$ es +0.5, por tanto el valor de $^2J(\text{C,H})$ debería ser cero o cercano a cero. Como en el caso de $^2J(\text{C1,H2})$, la regla de la proyección predice bien el valor esperado de $^2J(\text{C2,H1})$ pero no su signo.

Para **man-b**, **man-d**, **man-f** y **man-h**, donde $\Sigma \cos$ es +2, el valor de $^2J(\text{C2,H1})$ debería ser grande y positivo (ver figura 83), lo que concuerda con los resultados experimentales obtenidos (oscilan entre 6 y 8 Hz).

2.4.4.2. Constantes de acoplamiento a dos enlaces donde no está implicada la posición anomérica

En estos casos, los valores obtenidos sí se ajustan a los previstos tabulados por Murata en su trabajo original, es decir, el valor de la constante depende del ángulo diedro que formen el protón acoplado y el átomo electronegativo unido al carbono acoplado. Nótese que normalmente este tipo de constantes son negativas, por lo que la denominación “grande” o “pequeño” empleada a lo largo del texto sigue la clasificación propuesta por Murata y col.^{27a} y se refiere a valor absoluto:

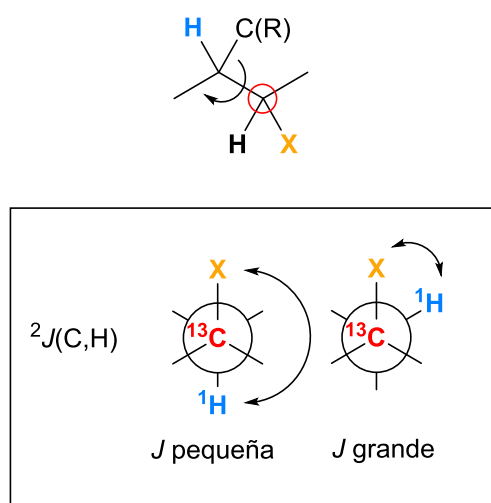


Figura 85. Constante de acoplamiento $^2J(\text{C,H})$ y su dependencia con el ángulo diedro.

2.4.4.2.a) $^2J(\text{C2,H3})$

Para todos los derivados de **glucosa** se observaron valores grandes ya que el ángulo diedro entre H3 y el sustituyente electronegativo unido a C2 es de aproximadamente -60° , mientras que para los derivados de **manosa** la situación es justamente la contraria, el ángulo diedro entre H3 y el sustituyente electronegativo unido a C2 es cercano a 180° , por tanto los valores de la constantes son pequeños.

Se observó que *la sustitución de un átomo de oxígeno por un nitrógeno en el carbono acoplado C2, no produce apenas variación en los valores de la constante de acoplamiento* ($^{\text{O}}\text{C}_2\text{-}^{\text{O}}\text{C}_3\text{-H}$ en comparación con $^{\text{N}}\text{C}_2\text{-}^{\text{O}}\text{C}_3\text{-H}$), hecho ya observado con anterioridad por Serianni y col.^{36b} Así, los valores para **glu-a** (-4.1 Hz) o **glu-d** (-4.3 Hz) son similares a los de **glu-g** (-4.3/-4.8 Hz), al igual que para **man-d** (+1.5 Hz) con respecto a **man-f** (+1.0 Hz).

Estas conclusiones también se cumplen para los compuestos **6**, **8** y **14**. En el caso de los compuestos **6** y **8**, el ángulo diedro entre H3 y el sustituyente electronegativo unido a C2 es de -57° y 73.5° respectivamente y por tanto el valor de la constante de acoplamiento es grande. Para **14**, el valor de la constante es pequeño, ya que el ángulo diedro entre H3 y el sustituyente electronegativo unido a C2 es de -174.1°.

2.4.4.2.b) $^2J(\text{C3},\text{H2})$

Tanto para los derivados de **glucosa** como para los de **manosa** se observó un valor grande para esta constante de acoplamiento (en torno a los 4 Hz), ya que H2 y el átomo electronegativo unido a C3 se encuentran formando un ángulo de aproximadamente -60° ó 60°. La diferencia de 2 Hz entre **glu-c** (-6.2 Hz) y **glu-d** (-4.2 Hz), también observada para el par **glu-e** (-5.4 Hz) y **glu-f** (-3.5 Hz), sugiere que la configuración del C1 afecta a $^2J(\text{C3},\text{H2})$: la presencia de un oxígeno en *anti* al protón acoplado (H2), hace que el valor de la constante $^2J(\text{C3},\text{H2})$ aumente. Este hecho se conoce como el “efecto *trans* 1,2”³⁴ (ver figura 86). Dicho efecto no se observa para el par **glu-a**/**glu-b**. Cabe destacar también que, como en el caso de los nucleósidos^{36b} o de $^2J(\text{C1},\text{H2})$ visto anteriormente, el cambio de un sustituyente oxigenado por uno nitrogenado sobre el carbono que soporta el protón acoplado (C2) hace que el valor de la constante sea mayor en valor absoluto, es decir, que se desplace hacia valores más negativos. Esto ocurre, por ejemplo, en los casos de **man-a** (-3.9 Hz) y **man-c** (-3.7 Hz) frente a sus correspondientes derivados nitrogenados **man-e** (-5.3 Hz) y **man-g** (-5.3 Hz), o también en **man-b** (-4.3 Hz) y **man-d** (-4.6 Hz) frente a **man-f** (-6.0 Hz). Este fenómeno no es tan claro en el caso de los derivados de glucosa, porque también entra en juego el “efecto *trans* 1,2” mencionado anteriormente. Por lo tanto, *el cambio de un átomo de oxígeno por nitrógeno sobre el carbono C3, que soporta el protón acoplado, hace que la constante sea de 1.2 a 1.5 Hz más negativa* ($^{\text{O}}\text{C}_3\text{-}^{\text{O}}\text{C}_2\text{-H}$ en comparación con $^{\text{O}}\text{C}_3\text{-}^{\text{N}}\text{C}_2\text{-H}$).

Para los compuestos **6** y **14**, el ángulo diedro entre H2 y el sustituyente electronegativo unido a C3 es de -53.2° ó 65.9°, respectivamente (valor grande para la constante de acoplamiento), mientras que para **8**, el valor de la constante es pequeño, ya que el ángulo diedro entre H2 y el sustituyente electronegativo unido a C3 es cercano a -164.8°.

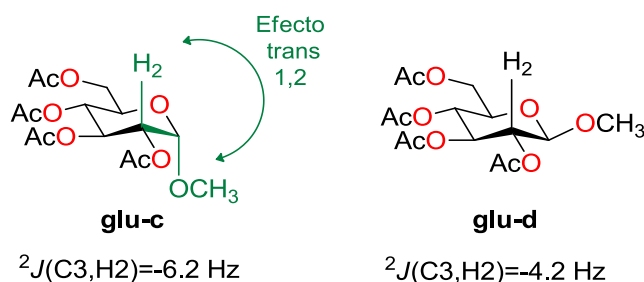


Figura 86. Ejemplo de “efecto trans 1,2” destacado en color verde para **glu-c** frente a **glu-d**. Figura adaptada de referencia 34.

2.4.4.2.c) ${}^2J(\text{C3},\text{H4})$

Tanto para los derivados de **glucosa** como para los de **manosa** se observó un valor grande para la constante (en torno a los 4 Hz), ya que H4 y el átomo electronegativo unido a C3 (oxígeno o nitrógeno según el caso) se encuentran formando un ángulo de aproximadamente 60° .

Para los compuestos **6** y **14**, el ángulo diedro entre H2 y el sustituyente electronegativo unido a C3 es de 52.7° y 54.7° respectivamente, por lo que el valor de la constante de acoplamiento es grande, mientras que para **8**, el valor de la constante es pequeño, ya que el ángulo diedro entre H2 y el sustituyente electronegativo unido a C3 es de 169° .

2.4.4.2.d) ${}^2J(\text{C4},\text{H3})$

Para todas las moléculas se observó un valor grande en valor absoluto para la constante (entre -3.9 y -5.9 Hz), ya que H3 y el sustituyente unido a C4 se encuentran formando un ángulo de aproximadamente 60° .

Para los compuestos **6** y **14**, el ángulo diedro entre H4 y el sustituyente electronegativo unido a C3 es de 50.7° y 55.8° respectivamente, y para **8**, es -66.1° . Se deduce por tanto que el valor de la constante es grande para los tres casos.

2.4.4.3. Constantes de acoplamiento a tres enlaces

En estos casos, los valores obtenidos se ajustan a los previstos tabulados por Murata en su trabajo original, independientemente de que esté o no implicada la posición anomérica, es decir, el valor de la constante depende del ángulo diedro que formen el protón acoplado y el carbono acoplado (ver figura 87):

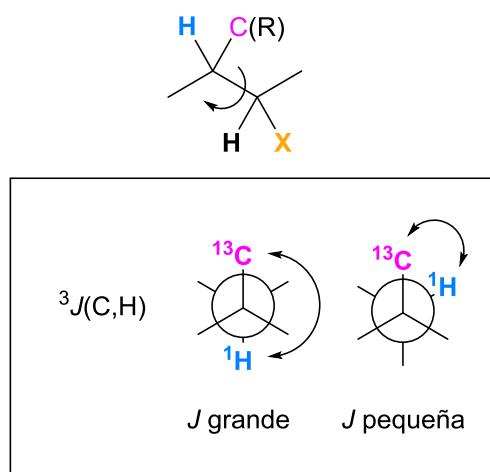


Figura 87. Constante de acoplamiento $^3J(\text{C,H})$ y su dependencia con el ángulo diedro.

2.4.4.3.a) $^3J(\text{C1,H3})$

Esta constante tiene un valor pequeño o cero para todos los compuestos estudiados excepto **8**, ya que el ángulo entre C1 y H3 es de aproximadamente -60° ó 60° . Para el caso del compuesto **8**, el valor de la constante de acoplamiento es grande, ya que C1 y H3 forman un ángulo de -163.9° . No se obtuvo ningún valor para esta constante para el compuesto **14**.

2.4.4.3.b) $^3J(\text{C2,H4})$

Esta constante tiene un valor pequeño o cero para todos los compuestos, ya que el ángulo entre C2 y H4 es de aproximadamente -60° .

2.4.4.3.c) $^3J(\text{C3,H1})$

Se observan valores grandes (entre 4.4 y 6.5 Hz) para aquellos compuestos con configuración α en el carbono anomérico (**glu-a**, **glu-c**, **glu-e**, **glu-g**, **man-a**, **man-c**, **man-e**, **man-g**, **6** y **14**), ya que el ángulo entre C3 y H1 es de aproximadamente 180° . Para el resto de compuestos el valor de la constante es pequeño ya que C3 y H1 forman un ángulo de aproximadamente -60° .

2.4.4.3.d) $^3J(\text{C3,H5})$

Se observan valores pequeños (entre 0 y 2.4 Hz) para la constante en todos los compuestos estudiados, ya que C3 y H5 se encuentran formando un ángulo de aproximadamente 60° .

2.4.4.3.e) $^3J(C4,H2)$

Los valores medidos son pequeños para todos los derivados de glucosa y los compuestos **6** y **8**, ya que los ángulos diedros entre C4 y H2 son aproximadamente de 60°, mientras que para los derivados de manosa y el compuesto **14**, la situación es justamente la contraria, el ángulo diedro entre C4 y H3 es de aproximadamente 180°, por tanto el valor de la constante es grande.

2.4.4.3.f) $^3J(C5,H3)$

Se observan valores pequeños (entre 0 y 2.8 Hz), para para todos los derivados de glucosa, manosa y **6**, ya que C5 y H3 se encuentran formando un ángulo de aproximadamente -60°. En el caso de **8** y **14**, no se obtuvieron resultados para esta constante.

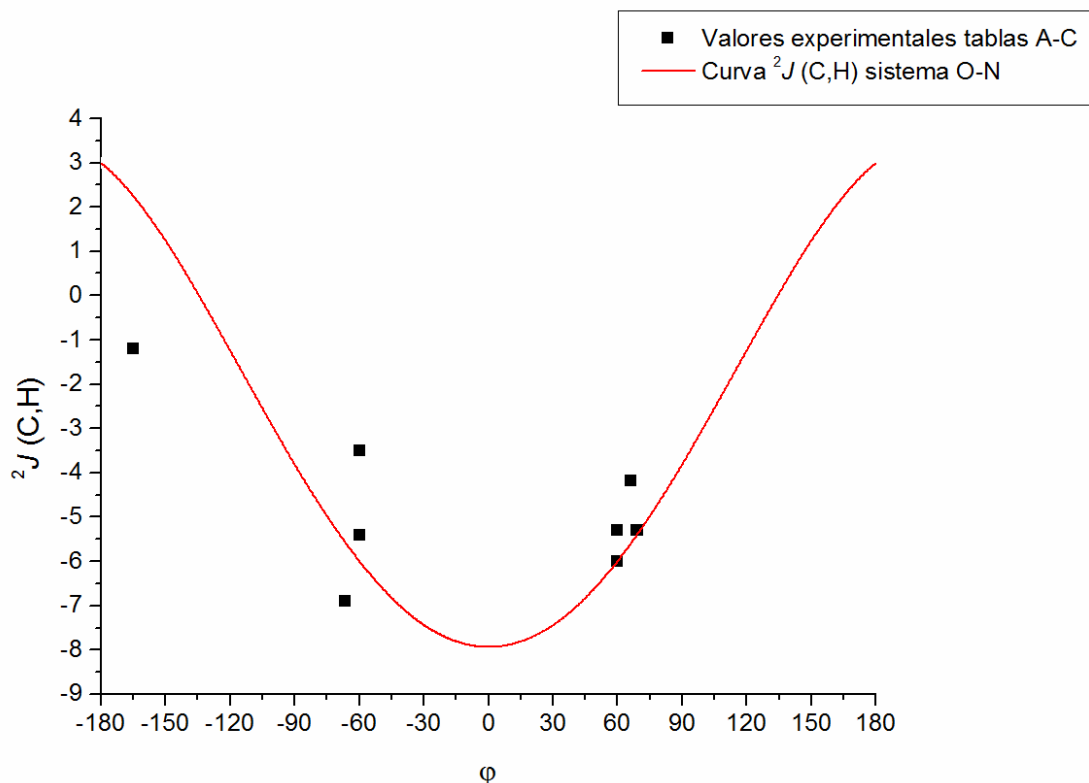
2.5. Comparación de las constantes de acoplamiento obtenidas de los modelos experimentales con los intervalos propuestos de forma teórica.

Con el fin de comprobar si las constantes de acoplamiento experimentales obtenidas de los modelos rígidos 1,2-dimetínicos se corresponden con los intervalos obtenidos de forma teórica, se realiza una comparación representando en una misma gráfica los valores experimentales y la curva que se obtuvo de los cálculos teóricos para el sistema O-O, O-N o N-O correspondiente.

2.5.1. Constantes de acoplamiento a dos enlaces

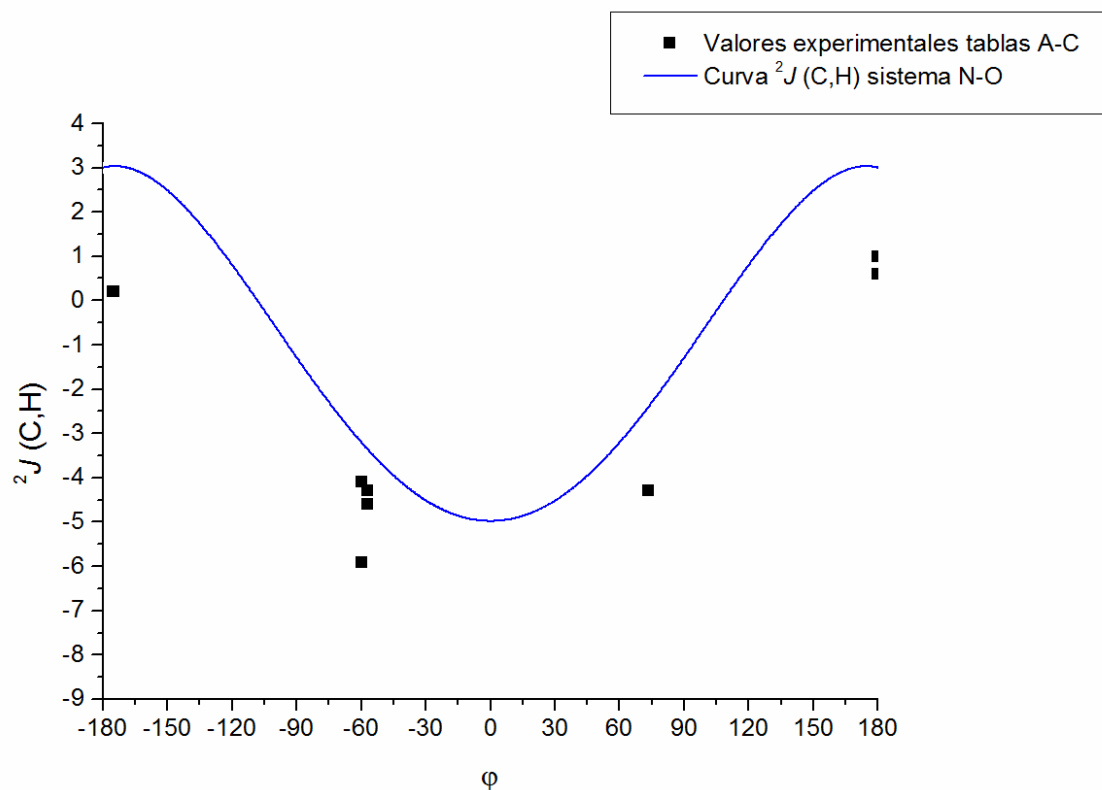
2.5.1.1. Con un sustituyente oxigenado y uno nitrogenado en sendos átomos de carbono implicados en el acoplamiento

Se extraen de las tablas A-C los valores $^2J(C3,H2)$ O-C- N C-H para **glu-e**, **glu-f**, **glu-g**, **glu-h**, **man-e**, **man-f**, **man-g**, **man-h**, **6** y **8**. Para aquellos en que exista más de un valor para la constante de acoplamiento, se realiza una media de los valores. Se representa una curva para el sistema O-N según los resultados obtenidos en los cálculos teóricos (intervalo desde -8 Hz a 3 Hz) y se sitúan los valores experimentales en la misma gráfica para ver si se ajustan a dicha curva (ver gráfica 44):



Gráfica 44. Dependencia de $^2J(C,H)$ con el ángulo diedro ϕ para un sistema O-N. $^2J(C,H)$ O-C- N C-H representada en rojo. Valores experimentales extraídos de las tablas A-C en negro.

De forma análoga, se extraen de las tablas **A-C** los valores $^2J(\text{C2,H3}) \text{ N-C-}^{\text{O}}\text{C-H}$ para **glu-e, glu-f, glu-g, glu-h, man-e, man-f, man-g, man-h, 6 y 8**. Para aquellos en que exista más de un valor para la constante de acoplamiento, se realiza una media de los valores. Se representa la curva para el sistema N-O según los resultados obtenidos en los cálculos teóricos (intervalo desde -5 Hz a 3 Hz) y se sitúan los valores experimentales en la misma gráfica para ver si se ajustan a dicha curva (ver gráfica 45):



Gráfica 45. Dependencia de $^2J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro ϕ para un sistema N-O. $^2J(\text{C,H}) \text{ N-C-}^{\text{O}}\text{C-H}$ representada en azul. Valores experimentales extraídos de las tablas **A-C** en negro.

Como se puede observar en las gráficas 44 y 45, todos los valores experimentales se encuentran en las proximidades de la curva correspondiente, dentro de los intervalos definidos como grandes y pequeños en la tabla 12, reproducida a continuación de forma parcial en la tabla 32:

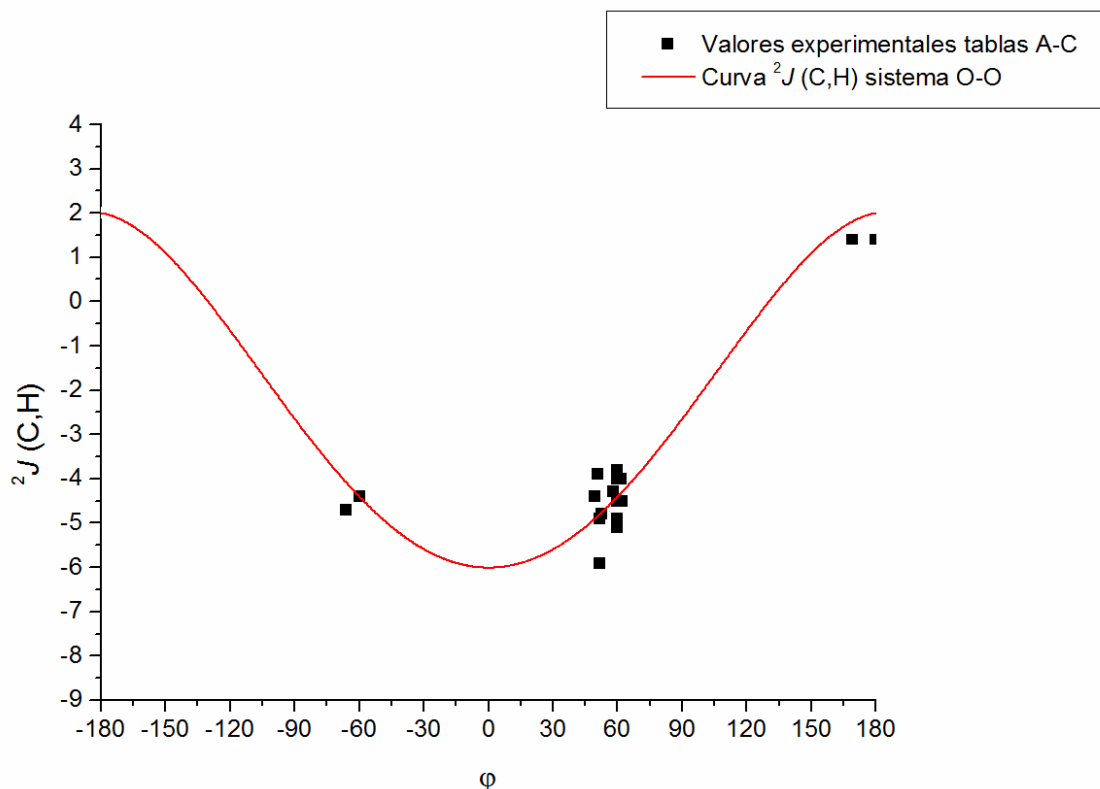
Tabla 32. Valores de $^2J(\text{C,H})$ en sistemas O-N y N-O.

SISTEMA	$^2J(\text{C,H})$ (Hz)	
	pequeña	grande
O-N^a	3 a -1	-5 a -8
N-O^b	3 a 0	-2 a -5

^aEl carbono acoplado está unido a O, el ángulo diedro es O-C-^NC-H. ^bEl carbono acoplado está unido a N, el ángulo diedro es N-C-^OC-H.

2.5.1.2. Con dos sustituyentes oxigenados en los carbonos implicados en el acoplamiento

Para este caso, se extraen de las tablas A-C los valores de $^2J(\text{C2,H3})$ O-C- $^{\text{O}}$ C-H y $^2J(\text{C3,H2})$ O-C- $^{\text{O}}$ C-H para **glu-a**, **glu-b**, **glu-c**, **glu-d**, **man-a**, **man-b**, **man-c** y **man-d**, así como los valores $^2J(\text{C3,H4})$ y $^2J(\text{C4,H3})$ para todos los modelos excepto **14** (cuyos sustituyentes en los carbonos 2 y 3 son nitrogenados). Se representa la curva para el sistema O-O según los resultados obtenidos en los cálculos teóricos (intervalo desde -6 Hz a 2 Hz) y se sitúan los valores experimentales en la misma gráfica para ver si se ajustan a dicha curva (ver gráfica 46):



Gráfica 46. Dependencia de $^2J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro ϕ para un sistema O-O. $^2J(\text{C,H})$ O-C- $^{\text{O}}$ C-H representado en rojo y los valores experimentales extraídos de las tablas A-C en negro.

Como se puede observar en la gráfica 46, todos los valores experimentales se encuentran en las proximidades de la curva correspondiente, dentro de los intervalos definidos como grandes y pequeños en la tabla 12, para un sistema O-O, reproducida a continuación de forma parcial en la tabla 33:

Tabla 33. Valores de $^2J(\text{C,H})$ en un sistema O-O.

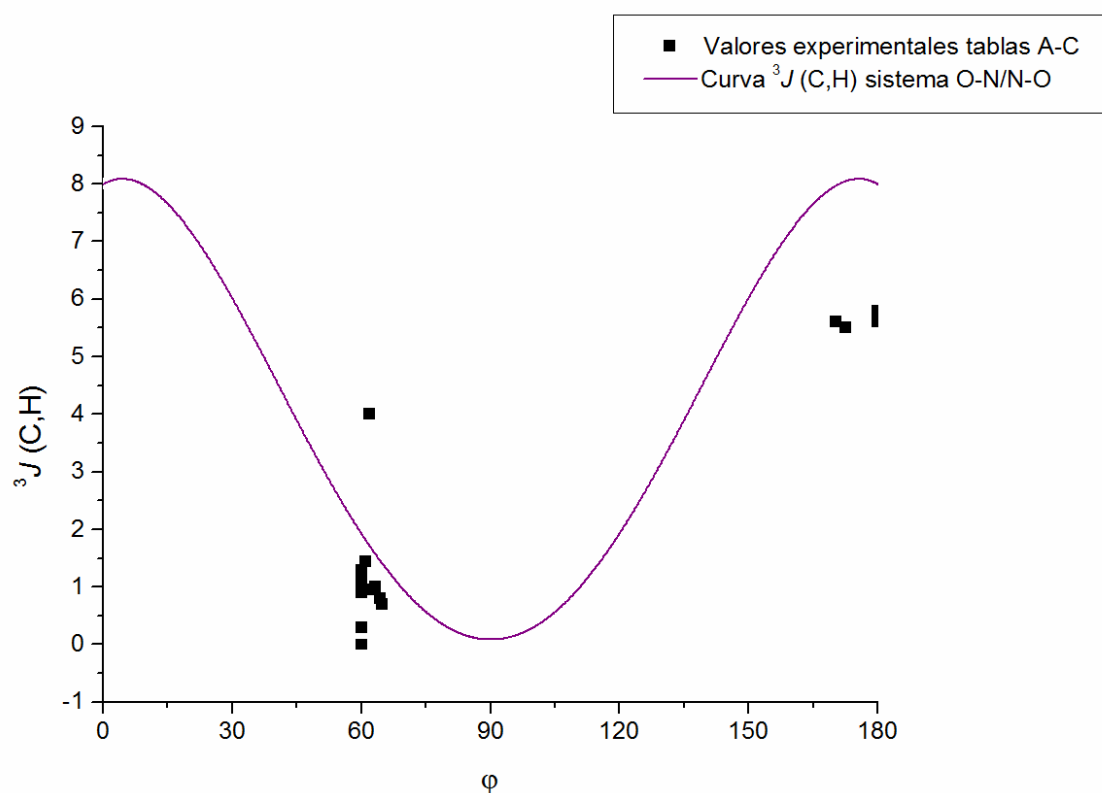
SISTEMA	$^2J(\text{C,H})$ (Hz)	
	pequeña	grande
O-O*	2 a 0	-4 a -6

*Combinación de los resultados obtenidos de forma teórica con los de referencia 27a.

2.5.2. Constantes de acoplamiento a tres enlaces

2.5.2.1. Con un sustituyente oxigenado y uno nitrogenado en sendos átomos de carbono implicados en el acoplamiento

Se extraen de las tablas A-C los valores $^2J(\text{C1,H3})$ $\text{C}^{\text{N}}\text{C}^{\text{O}}\text{C}^{\text{H}}$ y $^2J(\text{C4,H2})$ $\text{C}^{\text{O}}\text{C}^{\text{N}}\text{C}^{\text{H}}$ para **glu-e**, **glu-f**, **glu-g**, **glu-h**, **man-e**, **man-f**, **man-g**, **man-h**, **6** y **8**. Para aquellos en que exista más de un valor para la constante de acoplamiento, se realiza una media de los valores. En este caso, a diferencia de las constantes de acoplamiento a dos enlaces, el intervalo de los valores obtenido de forma teórica es el mismo para los dos sistemas O-N y N-O (desde 0 a 8 Hz), por lo que se puede representar una sola curva para ambos sistemas y situar todos los valores en una misma gráfica para ver si se ajustan a dicha curva (ver gráfica 47):



Gráfica 47. Dependencia de $^3J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro ϕ para los sistemas O-N y N-O. $^3J(\text{C,H})$ $\text{C}^{\text{N}}\text{C}^{\text{O}}\text{C}^{\text{H}}$ ó $\text{C}^{\text{O}}\text{C}^{\text{N}}\text{C}^{\text{H}}$ representada en violeta. Valores experimentales extraídos de las tablas A-C en negro.

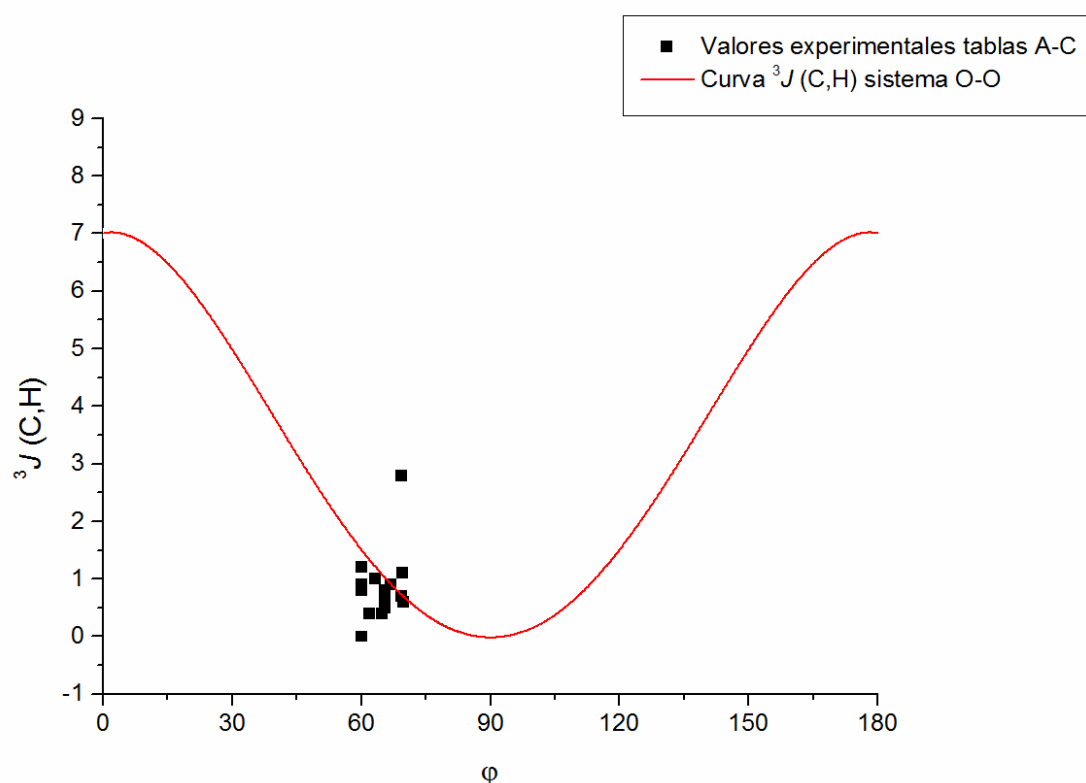
Como se puede observar en la gráfica 47, todos los valores experimentales, a excepción de uno (correspondiente a $^3J(\text{C4,H2}) = +4.0$ Hz para **glu-h**), se encuentran en las proximidades de la curva correspondiente, dentro de los intervalos definidos como grandes y pequeños en la tabla 12, reproducida a continuación de forma parcial en la tabla 34:

Tabla 34. Valores de $^3J(\text{C,H})$ en los sistemas O-N y N-O.

SISTEMA	$^3J(\text{C,H})$ (Hz)	
	grande	pequeña
O-N	5-8	0-3
N-O	5-8	0-3

2.5.1.2. Con dos sustituyentes oxigenados en los carbonos implicados en el acoplamiento

Para este caso, se extraen de las tablas **A-C** los valores de $^2J(\text{C1,H3})$ y $^2J(\text{C4,H2})$ para **glu-a**, **glu-b**, **glu-c**, **glu-d**, **man-a**, **man-b**, **man-c** y **man-d**, así como los valores $^2J(\text{C2,H4})$ y $^2J(\text{C5,H3})$ para todos los modelos excepto **14** (cuyos sustituyentes en los carbonos 2 y 3 son nitrogenados). Se representa la curva para el sistema O-O según los resultados obtenidos en los cálculos teóricos (intervalo de 0 a 7 Hz) y se sitúan los valores experimentales en la misma gráfica para ver si se ajustan a dicha curva (ver gráfica 48):



Gráfica 48. Dependencia de $^3J(\text{C,H})$ con el ángulo diedro ϕ para el sistema O-O. $^3J(\text{C,H})$ representada en rojo y los valores experimentales extraídos de las tablas **A-C** en negro.

Como se puede observar en la gráfica 48, todos los valores experimentales se encuentran en las proximidades de la curva correspondiente, dentro de los intervalos definidos como grandes y pequeños en la tabla 12, para un sistema O-O, reproducida a continuación de forma parcial en la tabla 35:

Tabla 35. Valores de $^3J(\text{C,H})$ en un sistema O-O.

SISTEMA	$^3J(\text{C,H})$ (Hz)	
	grande	pequeña
O-O	5-7	0-3

2.6. Conclusiones de este capítulo

Se han establecido de forma teórica unos intervalos de valores para las constantes de acoplamiento $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ en modelos 1,2-disustituidos sencillos con átomos de Cl, O y N. Esto nos ha permitido:

- Establecer los intervalos teóricos para los sistemas Cl-Cl y O-O, tomando como base los estudios realizados por Serianni y col.³⁵ y los intervalos experimentales deducidos por Murata y col.^{27a}
- Ampliar esta metodología a otros sistemas O-N, N-O y N-N, sobre los que no existían estudios de estas características. De este forma se logra establecer los intervalos teóricos para estos sistemas, tal y como se muestra en la tabla 12.

Se han sintetizado una serie de compuestos rígidos 1,2-disustituidos, se han obtenido las constantes de acoplamiento $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ experimentales, lo que nos ha permitido observar que:

- Los valores de $^2J(\text{C,H})$ y $^3J(\text{C,H})$ obtenidos experimentalmente de los compuestos rígidos 1,2-disustituidos coinciden prácticamente en todos los casos con los intervalos predichos anteriormente de forma teórica.
- $^2J(\text{C,H})$ presenta un comportamiento diferente según esté implicada o no la posición anomérica del anillo de piranosido. En el caso de que esté implicada la posición anomérica, hay que tener en cuenta la “regla de la proyección” establecida por Bock y Pedersen⁵⁷ siguiendo los trabajos de Perlin y col.,⁵⁸ donde se afirma que el valor y el signo de la constante $^2J(\text{C,H})$ no depende del ángulo diedro, sino de la orientación de los dos átomos electronegativos unidos a C1 y C2 en relación con el enlace C2-H2 para el caso de $^2J(\text{C1,H2})$, y en el caso de $^2J(\text{C2,H1})$, en relación con el enlace C1-H1. En el caso de que no esté implicada la posición anomérica, los valores obtenidos sí se ajustan a los previstos tabulados por Murata en su trabajo original,^{27a} es decir, el valor de la constante depende del ángulo diedro que formen el protón acoplado y el átomo electronegativo unido al carbono acoplado.
- En el caso de $^3J(\text{C,H})$, los valores se ajustan a los previstos por Murata en su trabajo original, independientemente de la implicación de la posición anomérica en el acoplamiento.

TABLAS A-C

TABLA A. Representaciones de las proyecciones de Newman de los átomos implicados en el acoplamiento y valores de $^{2,3}J(C,H)$ obtenidos para los compuestos derivados de glucosa.

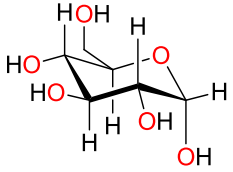
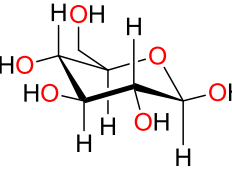
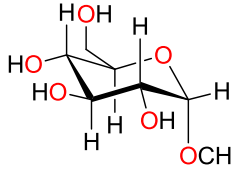
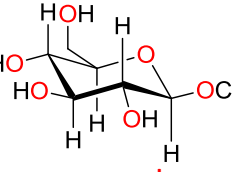
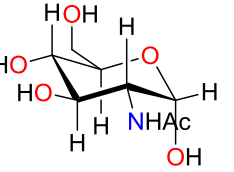
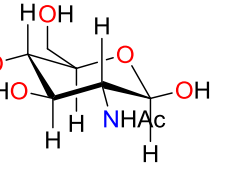
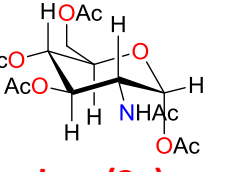
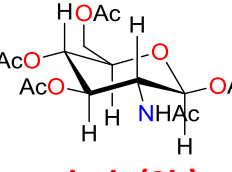
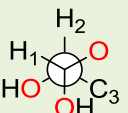
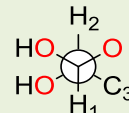
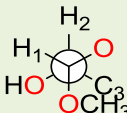
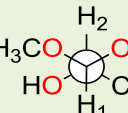




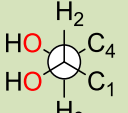
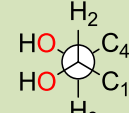
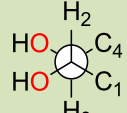
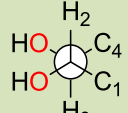
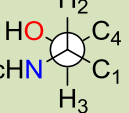

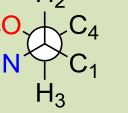

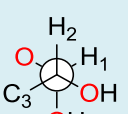
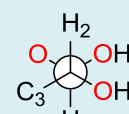
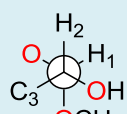
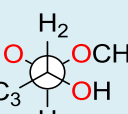

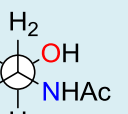


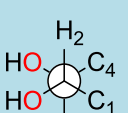
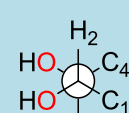
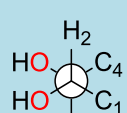
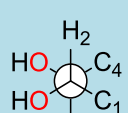




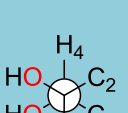
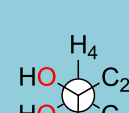
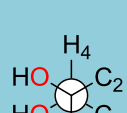
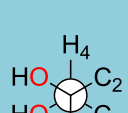
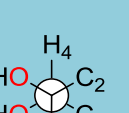
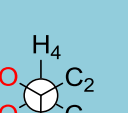
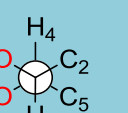
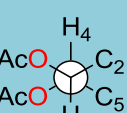
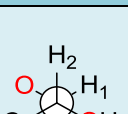
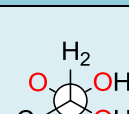
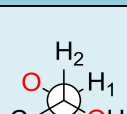
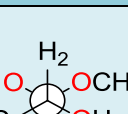
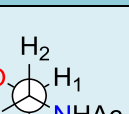
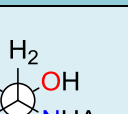
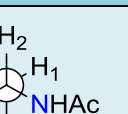
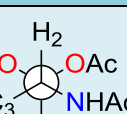
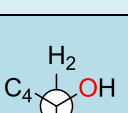
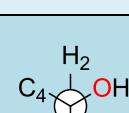
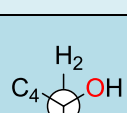
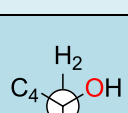
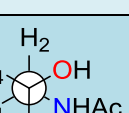
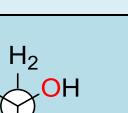
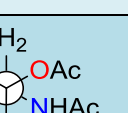
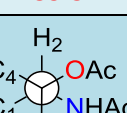
	 glu-a^a D ₂ O	 glu-b^a D ₂ O	 glu-c^b D ₂ O	 glu-d^b D ₂ O	 glu-e (1a) D ₂ O	 glu-f (1b) D ₂ O	 glu-g (2a) CDCl ₃ /CD ₃ OD	 glu-h (2b) CD ₃ OD
$^2J(C1,H2)$	 -1.1	 -6.4	 +1.0	 -6.3	 -2.5 -3.0 ^c -2.7 ^d	 -7.2 -7.4 ^c -7.5 ^d	 -1.6 -1.9 177.6°	 -7.8 61.7°
$^2J(C1,H3)$ 60°	 n.d.	 n.d.	 n.d.	 +1.2	 +0.9	 +1.1	 +0.9 +1.0 62.0°	 +1.0 63.2°
$^2J(C2,H1)$	 -1.7	 +1.3	 n.o.	 0	 -0.5	 +1.7	 n.o. -0.4 -62.1°	 +1.0 59.9°
$^2J(C2,H3)$ -60°	 -4.1	 -4.7	 n.o.	 -4.3	 -5.9	 n.l.	 n.l. -4.1 -59.7°	 -4.6 -57.2°
$^3J(C2,H4)$ -60°	 n.d.	 n.d.	 0	 0	 +1.0	 +0.4	 n.l. +0.7 -69.3°	 +0.8 -65.5°
$^2J(C3,H1)$	 n.d.	 n.d.	 +5.2	 +1.1	 +5.5	 +0.9	 +6.2 +6.5 176.2°	 +0.5 -59.5°
$^2J(C3,H2)$ -60°	 -4.0	 -4.4	 -6.2	 -4.2	 -5.4	 -3.5	 -6.9 -7.0 -66.6°	 n.l. -65.7°

TABLA A (continuación). Representaciones de las proyecciones de Newman de los átomos implicados en el acoplamiento y valores de ^{2,3}J(C,H) obtenidos para los compuestos derivados de glucosa.

² J(C3,H4) 60°	 -4.6	 -5.0	 -4.3	 -4.2	 -4.0	 -3.8	 58.1° n.l. -4.3	 62.0° -4.5
³ J(C3,H5) 60°	 n.d.	 n.d.	 2.2	 n.o.	 0.6	 0.5	 69.8° n.l. n.l.	 67.3° n.l.
³ J(C4,H2) 60°	 n.d.	 n.d.	 0.9	 0.9	 +1.3	 +1.3	 61.1° +1.4 +1.5	 62.0° +4.0
² J(C4,H3) 60°	 -4.6	 -5.6	 -4.5 -4.7 ^e	 -4.5 -4.7 ^e	 -4.5	 -5.1	 51.8° -4.9 -4.8	 61.6° -4.0
² J(C5,H3) -60°	 n.d.	 n.d.	 n.d.	 n.d.	 +1.1	 +0.9	 -66.7° n.l.	 -65.5° +0.5

^a Referencia 24 ^b Referencia 34 ^c Referencia 36 ^b Referencia 54 ^e Referencia 55. n.d. valor no disponible. n.o. no se observa acoplamiento. n.l. no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento. Los valores de ángulos representados en rojo proceden de la minimización del modelo experimental con el programa Maestro.

TABLA B. Representaciones de las proyecciones de Newman de los átomos implicados en el acoplamiento y valores de $^{2,3}J(\text{C,H})$ obtenidos para los compuestos derivados de manosa.

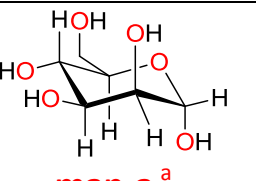
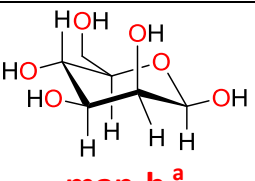
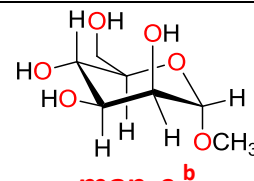
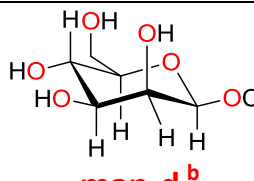
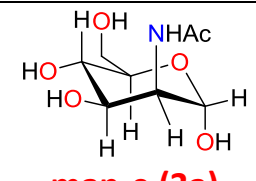
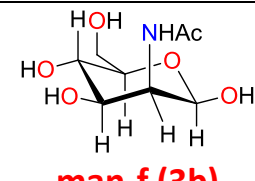
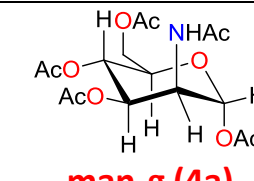
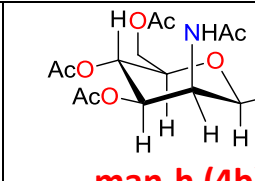
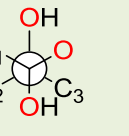
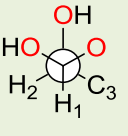
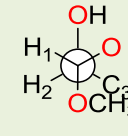
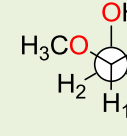
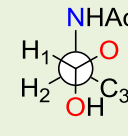
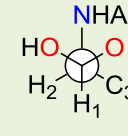
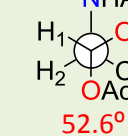
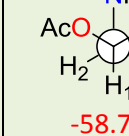
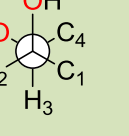
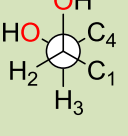
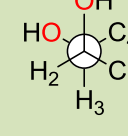
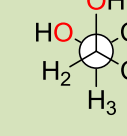
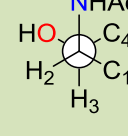
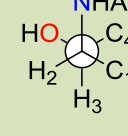
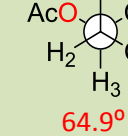
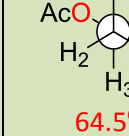
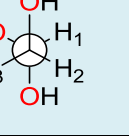
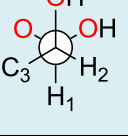
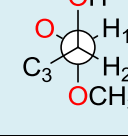
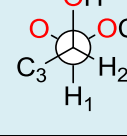


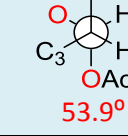
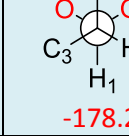
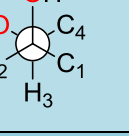
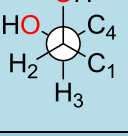
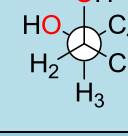
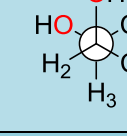
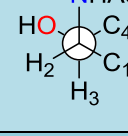
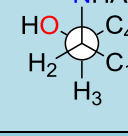
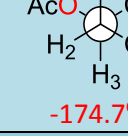
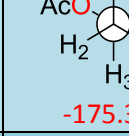
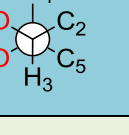
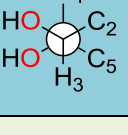
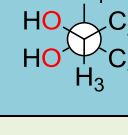
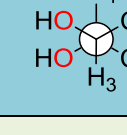
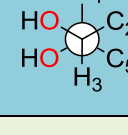
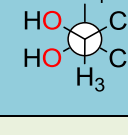
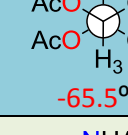
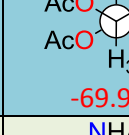
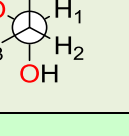
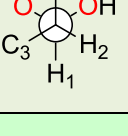
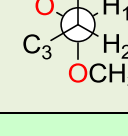
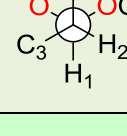
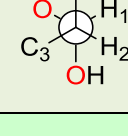
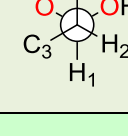
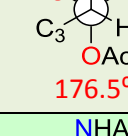
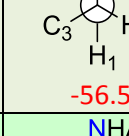
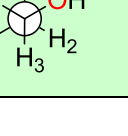
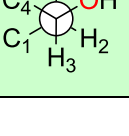
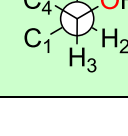
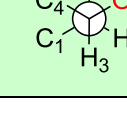
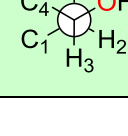
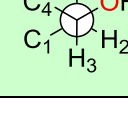
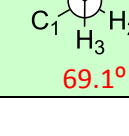
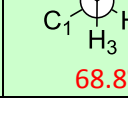
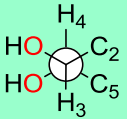
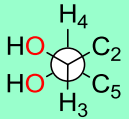
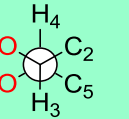
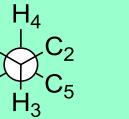
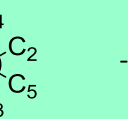
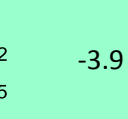
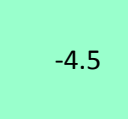

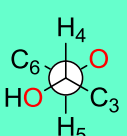
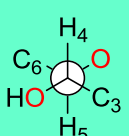

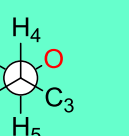
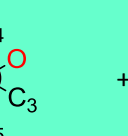
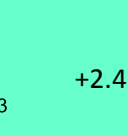
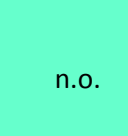
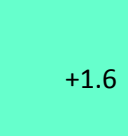
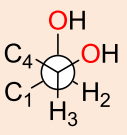
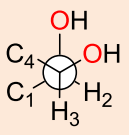
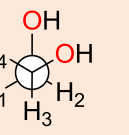
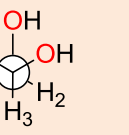
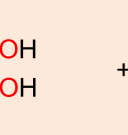
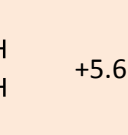
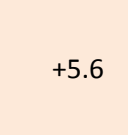
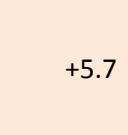
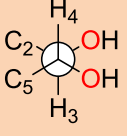
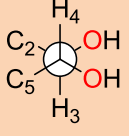
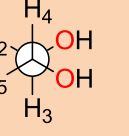
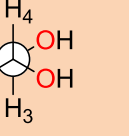
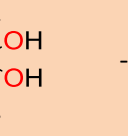
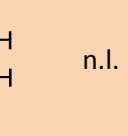
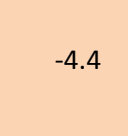
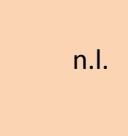
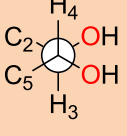
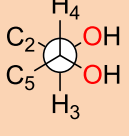
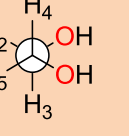
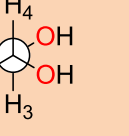
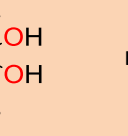
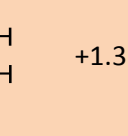
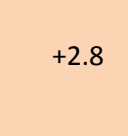
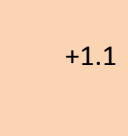
TABLA B	 man-a^a D ₂ O	 man-b^a D ₂ O	 man-c^b D ₂ O	 man-d^b D ₂ O	 man-e (3a) D ₂ O	 man-f (3b) D ₂ O	 man-g (4a) CD ₃ OD	 man-h (4b) CDCl ₃ -CD ₃ OD
$^2J(\text{C1,H2})$	 -1.1	 -1.7	 +1.2	 +1.5	 -3.3	 -3.6 -3.7 ^d	 -3.9 52.6°	 -3.8 -58.7°
$^2J(\text{C1,H3})$ 60°	 n.d.	 n.d.	 0	 0	 +0.3	 0	 +0.7 64.9°	 +0.8 64.5°
$^2J(\text{C2,H1})$	 -1.5	 +8.0	 +1.8	 +7.1	 -0.8	 +6.8	 -0.7 53.9°	 +6.0 -178.2°
$^2J(\text{C2,H3})$ 180°	 +1.3	 +1.6	 +1.4	 +1.5	 +0.6	 +1.0	 +0.2 -174.7°	 +0.2 -175.3°
$^3J(\text{C2,H4})$ -60°	 n.d.	 n.d.	 0	 0	 +0.9	 +0.8	 +0.6 -65.5°	 +0.6 -69.9°
$^2J(\text{C3,H1})$	 n.d.	 n.d.	 +4.4	 +0.4	 +4.6	 0	 +5.0 176.5°	 +5.4 -56.5°
$^2J(\text{C3,H2})$ 60°	 -3.9	 -4.3	 -3.7	 -4.6	 -5.3	 -6.0	 -5.3 69.1°	 -5.3 68.8°

TABLA B (continuación). Representaciones de las proyecciones de Newman de los átomos implicados en el acoplamiento y valores de ^{2,3}J(C,H) obtenidos para los compuestos derivados de manosa.

² J(C3, H4) 60°	 -3.3	 -5.4	 n.o.	 -5.3	 -4.0	 -3.9	 -4.5 62.0°	 -5.9 51.8°
³ J(C3, H5) 60°	 n.d.	 n.d.	 n.o.	 +2.3	 +0.4	 +2.4	 n.o. 69.5°	 +1.6 69.4°
³ J(C4, H2) 180°	 n.d.	 n.d.	 n.d.	 n.d.	 +5.8	 +5.6	 +5.6 -170.3°	 +5.7 -170.3°
² J(C4, H3) 60°	 -3.7	 -3.9	 n.d.	 n.d.	 -4.9	 n.l.	 -4.4 49.6°	 n.l. 57.8°
² J(C5, H3) 60°	 n.d.	 n.d.	 n.d.	 n.d.	 n.l.	 +1.3	 +2.8 -69.4°	 +1.1 -69.6°

^a Referencia 24 ^b Referencia 34 ^c Referencia 36b ^d Referencia 54 ^e Referencia 55. n.d. valor no disponible. n.o. no se observa acoplamiento. n.l. no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento. Los valores de ángulos representados en rojo proceden de la minimización del modelo experimental con el programa Maestro.

TABLA C. Representaciones de las proyecciones de Newman de los átomos implicados en el acoplamiento y valores de $^{2,3}J(\text{C,H})$ obtenidos para los compuestos **6**, **8** y **14**.

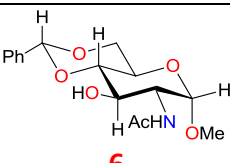
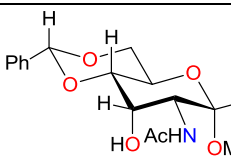
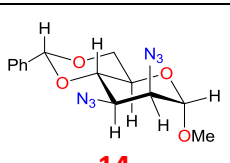


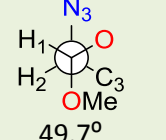
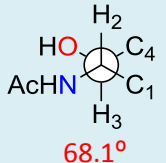
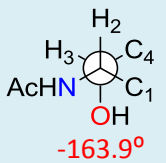
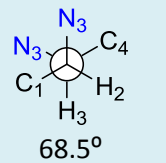
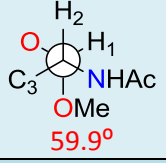
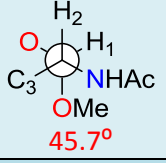
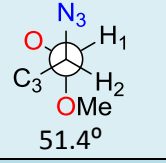
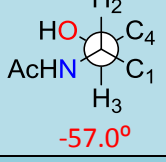
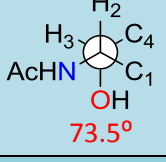
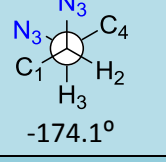
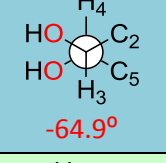
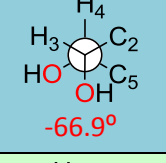
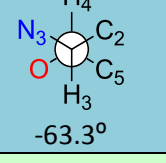
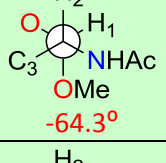
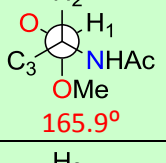
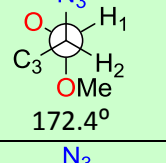
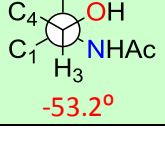
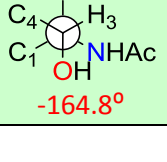
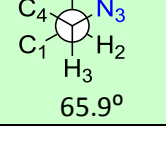
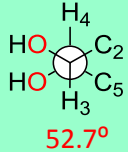
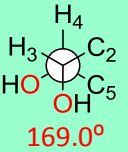
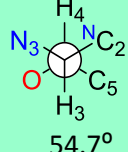
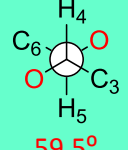
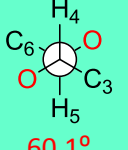
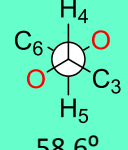
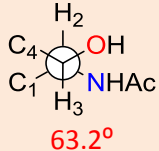
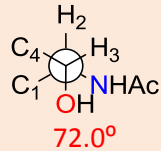
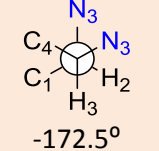
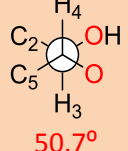
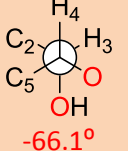
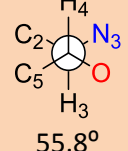
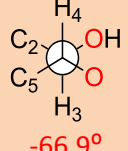
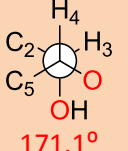
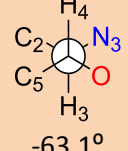
TABLA C	 6 CDCl ₃	 8 CDCl ₃	 14 CDCl ₃ /C ₆ D ₆
$^2J(\text{C1,H2})$	 -3.8 57.3°	 -3.0 166.8°	 -2.1/-2.8 -2.3/-2.7 49.7°
$^2J(\text{C1,H3})$	 +0.5 68.1°	 +5.3 -163.9°	 n.o./n.o. n.o./n.o. 68.5°
$^2J(\text{C2,H1})$	 -0.9 59.9°	 0 45.7°	 -0.5/n.o. -0.7/ n.o. 51.4°
$^2J(\text{C2,H3})$	 -4.3 -57.0°	 -4.3 73.5°	 -0.7/n.o. -0.5/ n.o. -174.1°
$^3J(\text{C2,H4})$ -60°	 +0.4 -64.9°	 +0.9 -66.9°	 n.l./n.o. +0.9/ n.o. -63.3°
$^2J(\text{C3,H1})$	 +4.7 -64.3°	 +0.6 165.9°	 n.o./+4.6 n.o./n.l. 172.4°
$^2J(\text{C3,H2})$	 -5.5 -53.2°	 -1.2 -164.8°	 -4.4/-4.3 -3.7/-4.3 65.9°

TABLA C (continuación). Representaciones de las proyecciones de Newman de los átomos implicados en el acoplamiento y valores de $^{2,3}J(C,H)$ obtenidos para los compuestos **6**, **8** y **14**.

$^2J(C3,H4)$	 52.7°	-4.8	 169.0°	+1.4	 54.7°	n.o./-5.2 n.o./-5.9
$^3J(C3,H5)$ 60°	 59.5°	n.l.	 60.1°	n.l.	 58.6°	n.o./n.o. -1.5/ n.o.
$^3J(C4,H2)$	 63.2°	+1.5	 72.0°	n.o.	 -172.5°	n.o./+5.5 n.o./+5.5
$^2J(C4,H3)$	 50.7°	-3.9	 -66.1°	-4.7	 55.8°	n.l./-6.3 n.o./-5.9
$^2J(C5,H3)$	 -66.9°	n.l.	 171.1°	n.o.	 -63.1°	n.o./n.o. n.o./n.o.

n.o. no se observa el acoplamiento. n.l. no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento. Los valores de ángulos representados en rojo proceden de la minimización del modelo experimental con el programa Maestro. Los valores de los ángulos del compuesto **14** están extraídos del experimento de rayos X.

CAPÍTULO 3
ANÁLISIS CONFIGURACIONAL BASADO EN
LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO A
TEMPERATURA VARIABLE EN SISTEMAS
FLEXIBLES (“VT-JBCA”)

3. Análisis configuracional basado en las constantes de acoplamiento a temperatura variable en sistemas flexibles (“VT-JBCA”)

3.1. Antecedentes. Sistemas Murata y no Murata

Como ya se comentó en la introducción, se debe a Murata y col. la aproximación ampliamente utilizada en los últimos años para el análisis configuracional de sistemas flexibles 1,2 y 1,3-disustituídos. La metodología se aplica a sustituyentes tipo alcoxi o hidroxi, y está basada en el análisis de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares, junto con datos de NOE.

Existen un gran número de ejemplos en la bibliografía de moléculas cuya estereoquímica se ha deducido mediante esta metodología de Murata.⁶⁰ La estrategia se basa en el hecho de que para el enlace C-C que se estudia existe, en la mayoría de los casos, un único conformero mayoritario de los seis rotámeros alternados posibles, tres para una configuración *anti* y otros tres para una configuración *sin* (colección de valores o “etiquetas” verdes y rosas en la figura 88). Otra situación todavía favorable es cuando dos de los tres rotámeros alternados posibles están en equilibrio (etiquetas amarillas en la figura 88) observándose valores medios para algunas constantes, pudiéndose aún así establecer la configuración relativa entre los sustituyentes. Se asume que existe un equilibrio de interconversión entre dichos rotámeros, por lo que se puede asignar inequívocamente la configuración relativa. Con el fin de simplificar y reconocer el comportamiento de estos sistemas, se denominará a las situaciones en los que haya sólo un conformero (etiqueta verde) o un equilibrio entre dos rotámeros (etiqueta amarilla) como *sistemas Murata*.

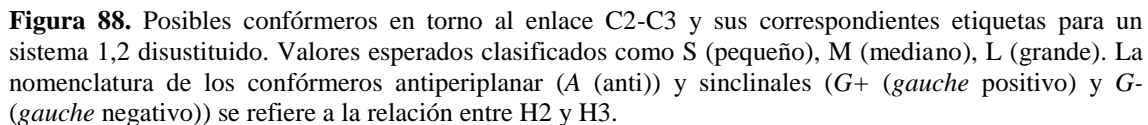
Como ya se mencionó en la introducción, en el caso de que la disposición entre los protones H2 y H3 sea antiperiplanar (conformeros **III** y **IV**, etiquetas rosas en la figura 88), es necesario disponer de datos positivos e inequívocos de medidas de NOE adicionales para deducir la configuración relativa *anti* o *sin* de los sustituyentes. A veces la no disponibilidad de datos de NOE concluyentes hace que no se pueda discernir las disposiciones de los sustituyentes por lo que no se puede deducir la estereoquímica relativa. Otro caso en el que no se puede llevar a cabo el análisis configuracional basándose sólo en las constantes de acoplamiento, es si los dos conformeros en equilibrio son los denominados *gauche*+/*gauche*- (*G*+/*G*-, etiquetas naranjas en la figura 88), siendo necesario de nuevo medidas NOE para la asignación de la configuración *sin* o *anti*. Cuando estos sistemas (etiquetas rosas y naranjas) no puedan

60. Algunos ejemplos: (a) Andersson, T.; Nakanishi, K.; Carter, G. T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 919-922. (b) Ikeda, H.; Matsumori, N.; Ono, M.; Suzuki, A.; Isogai, A.; Nagasawa, H.; Sakuda, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 438-444. (c) Kawahara, T.; Kumaki, Y.; Kamada, T.; Ishii, T.; Okino, T. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6016-6024. (d) Nozawa, K.; Tsuda, M.; Tanaka, N.; Kubota, Y.; Fukushi, E.; Kawabata, J.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 783-787.

ser discernidos mediante NOE *la estereoquímica relativa no puede ser determinada por la metodología de Murata* y se denominarán **sistemas no Murata**.

La situación más compleja y más desfavorable se presenta cuando el equilibrio se establece entre los tres rotámeros, haciendo que la colección de valores de todas las constantes de acoplamiento sean medianos (etiquetas rojas en la figura 88) por lo que es imposible deducir la estereoquímica. A este tipo de sistemas también se les considerará **sistemas no Murata**.

Con el fin de ser lo más preciso posible a lo largo de esta discusión, se considera como **sistema** al conjunto de átomos de un enlace C-C en relación 1,2 y se denomina **modelo** a la molécula completa, que puede contener más de un sistema, sea éste tipo **Murata** o **no Murata**.



Se plantea como objetivo general para este capítulo el desarrollo de una nueva metodología que nos permita resolver los *sistemas no Murata* tal como se explicó en el

apartado 3.1. Para ello, se propone un método^{27b,61} basado en la comparación de las medidas de las constantes de acoplamiento a temperatura ambiente con las que se obtendrían cambiando la temperatura a valores más altos o más bajos. El método se aplicaría a dos situaciones diferentes:

- i) *Medidas a baja temperatura.* En el caso de equilibrio entre rotámeros, al disminuir la temperatura hasta valores entre 210 K y 230 K, se debería producir una variación en los valores de las constantes de acoplamiento debido al cambio de población relativa de los confórmeros en equilibrio hacia el confórmero más estable. Esa modificación de las constantes de acoplamiento nos permitiría deducir qué rotámero sería el que empieza a ser predominante en el equilibrio, conduciéndonos a poder asignar la estereoquímica relativa del fragmento C-C de estudio. La estrategia clave de este método se podrá aplicar a aquellas constantes que a temperatura ambiente presentan valores medianos (M), observando la tendencia de transformarse en valores más grandes o más pequeños (en valor absoluto) a baja temperatura.
- ii) *Medidas a alta temperatura.* Un caso diferente a tener en consideración es aquel cuya disposición entre H2 y H3 sea antiperiplanar (confórmeros **III** y **IV**, etiquetas rosas en la figura 88). La medida de las constantes a baja temperatura no sería de utilidad en este caso, ya que a temperatura ambiente ya existe sólo un único confórmero. Si no se disponen de datos de NOE adicionales que nos permitan diferenciar los confórmeros **III** y **IV**, cuando se realice el experimento de RMN a alta temperatura, debería aparecer un segundo confórmero en equilibrio con el más estable a temperatura ambiente, lo que produciría una variación en los valores de las constantes de acoplamiento. La clave de este método, como en el caso de baja temperatura, será observar la tendencia de los valores de las constantes de acoplamiento en transformarse en más grandes o más pequeños en valor absoluto a temperaturas más altas.

Teniendo en cuenta este objetivo general, se plantea como objetivo específico el estudio de modelos con centros asimétricos que contengan oxígeno, nitrógeno y/o carbono en disposiciones relativas 1,2 y 1,3, de estereoquímica relativa conocida y que tengan situaciones conflictivas en torno a los enlaces C-C (presenten *sistemas no Murata*), sobre los que se pueda aplicar la metodología de variación de temperatura explicada en el párrafo anterior, con el fin de validarla. Para ello, se proponen los siguientes objetivos específicos:

61. Ardá, A.; Nieto, M.I.; Blanco, M.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7227-7232.

a) Diseño y síntesis de los compuestos correspondientes a los modelos representados de forma genérica en la figura 89:

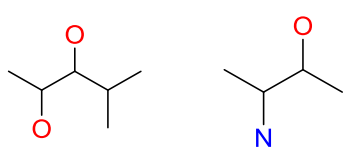
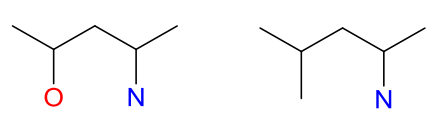
Disposición relativa 1,2	Disposición relativa 1,3
	

Figura 89. Representación genérica de modelos flexibles con oxígeno, nitrógeno y carbono en disposiciones relativas 1,2 y 2,3.

- b) Medidas de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares mediante los espectros monodimensionales de protón y bidimensionales *J*-HMBC, HETLOC y/o HECADE de todos los compuestos sintetizados.
- c) Análisis configuracional de dichos compuestos mediante el estudio de los conformeros alternados a través de cada uno de los enlaces en los que están implicados los centros quirales de la molécula.
- d) Realización de experimentos a baja y/o alta temperatura según las dos aproximaciones descritas anteriormente en los casos de que no se pueda determinar la estereoquímica relativa siguiendo la metodología de Murata, con el fin de validar la nueva metodología propuesta.

3.3. Modelo flexible 1, 2, 3-trisustituido 01-02-C3

3.3.1. Diseño de los compuestos correspondientes al modelo 01-02-C3

A partir del modelo genérico de la figura 89, se propone la síntesis de los compuestos mostrados en la figura 90. Para evitar la aparición de rotámeros alternados o eclipsados que posean una conformación fijada debido a la formación de enlaces de hidrógeno entre grupos hidroxilo adyacentes, se protegerá los grupos hidroxilo presentes en los compuestos mediante bencilación y/o acetilación.

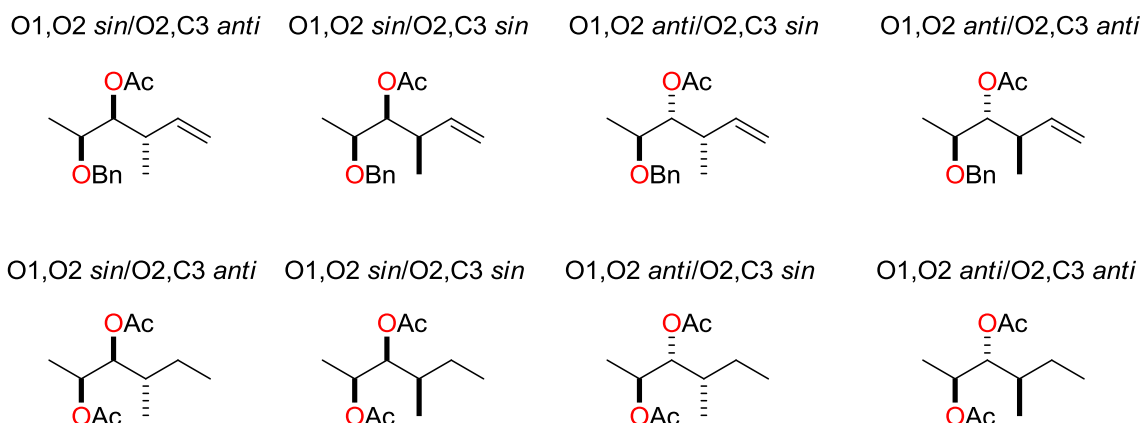
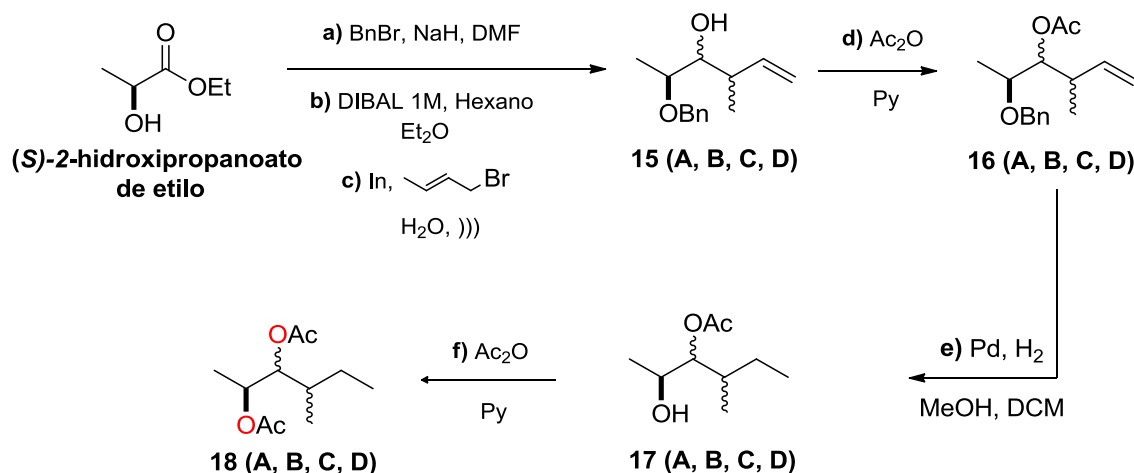


Figura 90. Compuestos correspondientes al modelo flexible O1-O2-C3 propuesto.

3.3.2. Síntesis

Los compuestos utilizados en este estudio fueron sintetizados previamente por otros miembros del grupo de investigación. En el siguiente esquema se muestra de forma resumida como se llevó a cabo la síntesis siguiendo la metodología desarrollada por Paquette y col.⁶² (ver esquema 10), en donde la configuración del primer centro estereogénico viene determinada por el producto de partida, el (*S*)-2-hidroxipropanoato de etilo:



Esquema 10. Síntesis de los modelos O1-O2-C3. Rendimientos: a+b) 99%, c) 80%, d) 70%, e+f) 64%.

El producto resultante de la adición del organometálico tri((*E*)-but-2-en-1-il)indio al aldehído obtenido en el paso **b**) (ver esquema 10) se purificó por cromatografía en columna para obtener los cuatro diastereoisómeros **15A-D**. A diferencia de lo indicado por Paquette y col., no se obtuvieron tres diastereoisómeros sino cuatro. Este hecho es una ventaja, ya que nos permite la posibilidad de realizar el análisis configuracional a un compuesto adicional. Una vez separados los

62. Paquette, L.A.; Mitzel, T.M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8799-8804.

diastereoisómeros **15A-D**, cada uno de ellos se sometieron a los pasos **d-f**) de acetilación y de hidrogenación para dar finalmente los productos **18A-D**.

3.3.2.1. Asignación de la configuración relativa de los compuestos **15A-D** por comparación de los datos de RMN ^1H .

Se realizó un espectro de RMN ^1H en CDCl_3 para cada uno de los diastereoisómeros **15A-D** (ver figuras 91-94):

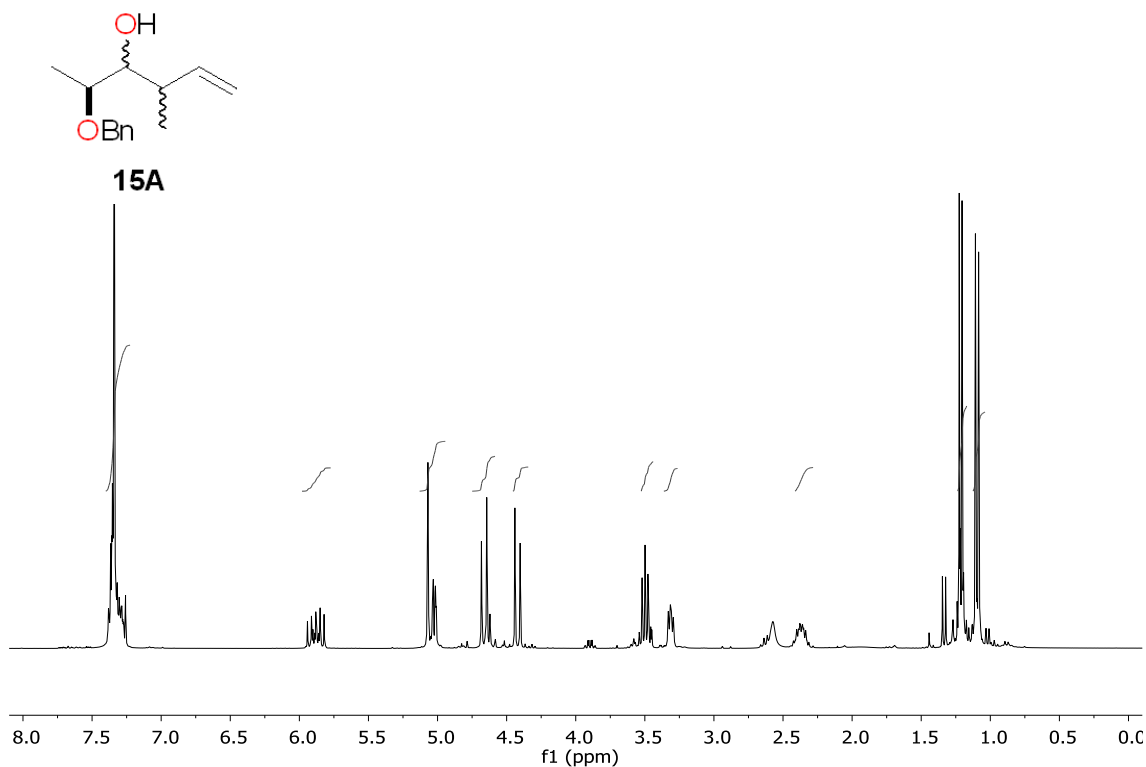


Figura 91. Espectro de RMN ^1H de **15A** en CDCl_3 a 500 MHz y 298K.

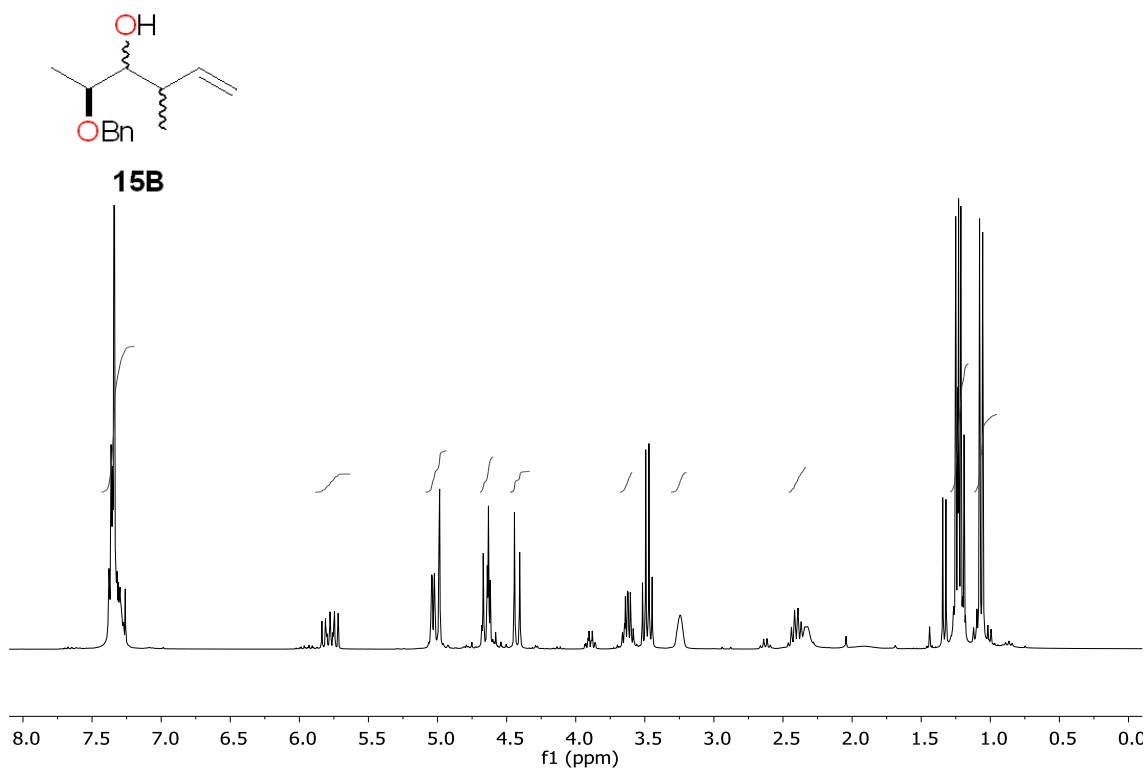


Figura 92. Espectro de RMN ^1H de **15B** en CDCl_3 a 500 MHz y 298K.

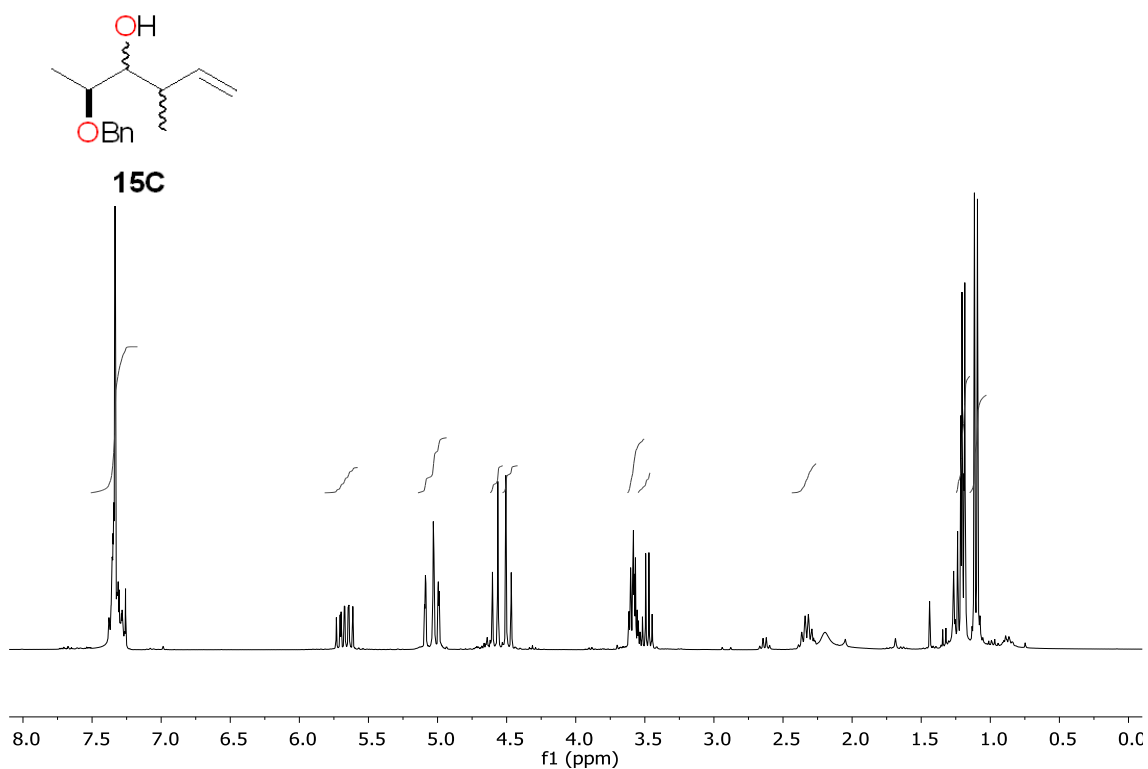


Figura 93. Espectro de RMN ^1H de **15C** en CDCl_3 a 500 MHz y 298K.

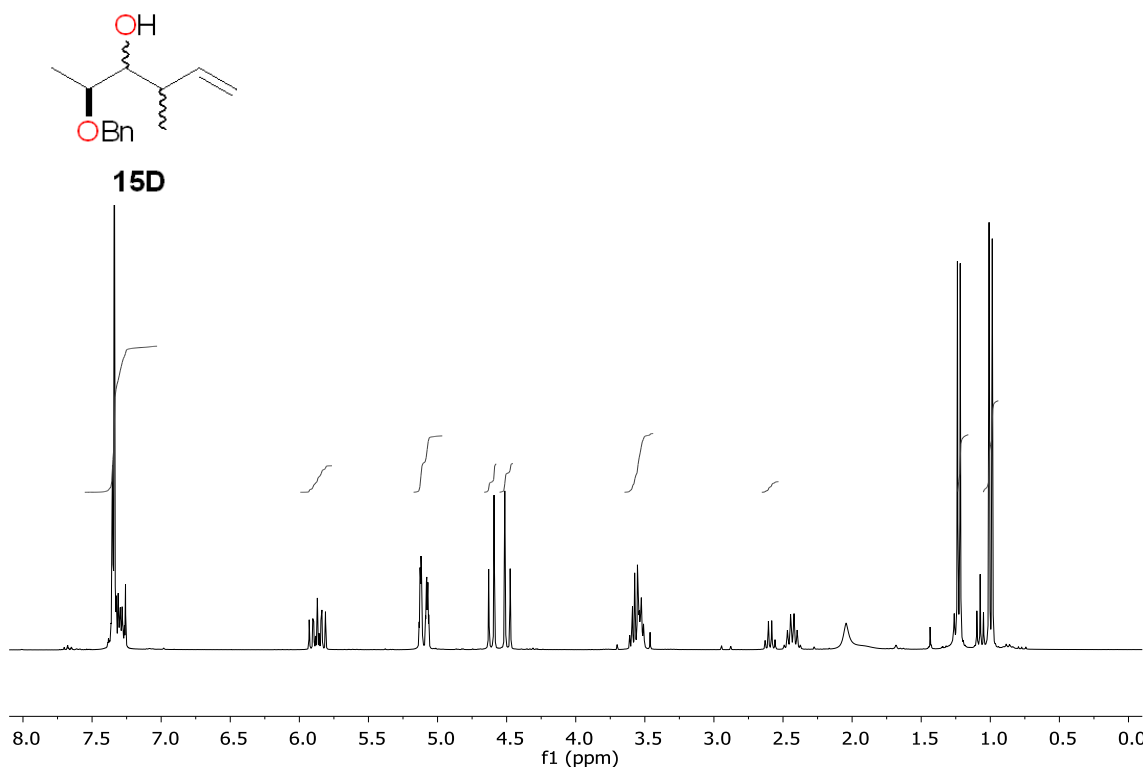
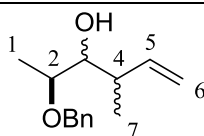


Figura 94. Espectro de RMN ^1H de **15D** en CDCl_3 a 500 MHz y 298K.

Comparando los desplazamientos de ^1H para **15A-D** (ver tabla 36) con los datos disponibles en la bibliografía,⁶³ se pudieron establecer sus configuraciones relativas:

Tabla 36. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H (500MHz) en CDCl_3 de los compuestos **15A-D**.

Átomo\ δ_{H} , mult.	15A (<i>sin, anti</i>)	15B (<i>sin, sin</i>)	15C (<i>anti, sin</i>)	15D (<i>anti, anti</i>)
1	1.21 d	1.24 d	1.19 d	1.23 d
2	3.50 m	3.62 m	3.58 m	3.62-3.46 m
3	3.31 dd	3.24 m	3.48 d	3.62-3.46 m
4	2.37 m	2.40 m	2.32 m	2.43 m
5	5.88 m	5.77 m	5.66 m	5.87 m
6	5.07 m, 5.03 m	5.03 m, 4.98 m	5.13 4.94 m	5.12 m, 5.08 m
7 (CH_3)	1.10 d	1.07 d	1.10 d	1.00 d
CH_2Ph	4.66 d, 4.42 d	4.65 d, 4.42 d	4.58 d, 4.49 d	4.61-4.49 m
Ph	7.49-7.25 m	7.45-7.26 m	7.41-7.19 m	7.40-7.27 m



15A 2,3-*sin*, 3,4-*anti*

15B 2,3-*sin*, 3,4-*sin*

15C 2,3-*anti*, 3,4-*sin*

15D 2,3-*anti*, 3,4-*anti*

63. Martin, S.F.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6129-6133.

Por tanto, las estructuras resultantes para los compuestos **15A-D** son las que se presentan en la figura 95:

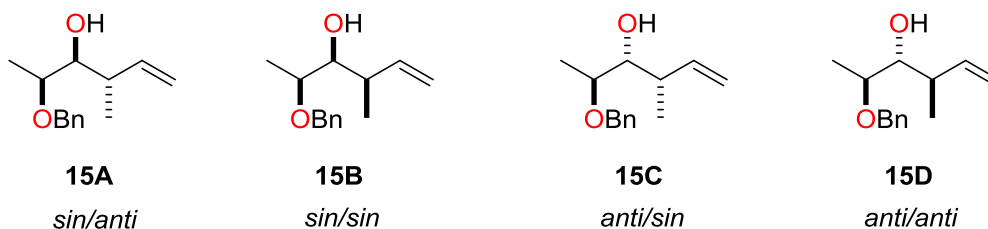


Figura 95. Configuraciones relativas asignadas a los compuestos **15A-D** por comparación con los datos bibliográficos.

3.3.3. Resultados y discusión

3.3.3.1. Nomenclatura

A la hora de representar los valores cualitativos de las constantes de acoplamiento para los compuestos sintetizados se utilizará la misma nomenclatura que en el capítulo 2, es decir:

S (small) - valor pequeño para la constante de acoplamiento

M (medium) - valor mediano para la constante de acoplamiento

L (large) - valor grande para la constante de acoplamiento

Se denominará *etiqueta* al conjunto de valores obtenidos para cada conformero o equilibrio entre 2 ó 3 conformeros. En el caso de realizar experimentos a baja o alta temperatura, la tendencia que presenten las constantes de acoplamiento se representará en letras minúsculas, por lo tanto:

s - la constante se hace más pequeña (en valor absoluto)

l - la constante se hace más grande (en valor absoluto)

El orden para representar las constantes de acoplamiento en cada etiqueta será el siguiente:

1º) las constantes de acoplamiento homonucleares, por orden alfabético

2º) las constantes de acoplamiento heteronucleares a tres enlaces, y dentro de éstas, por orden alfabético

3º) las constantes de acoplamiento heteronucleares a dos enlaces, y dentro de éstas, por orden alfabético

3.3.3.2. Obtención de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de los modelos sintéticos y análisis configuracional

Se realizó el estudio de RMN de cada uno de los diastereoisómeros obtenidos tras la protección (**16A-D**), y de los obtenidos tras la reducción del grupo bencilo y posterior acetilación (**18A-D**), de los cuales se conoce la estereoquímica relativa ya que proceden de los compuestos **15A-D** (ver figura 96):

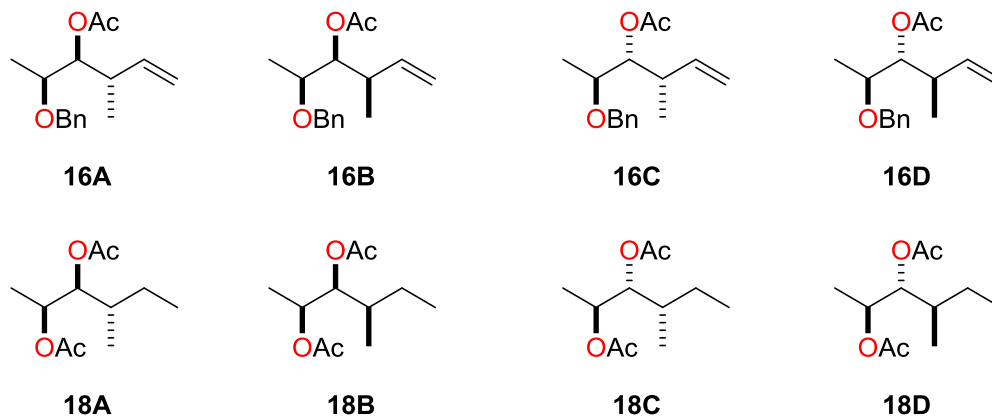


Figura 96. Compuestos correspondientes al modelo flexible O1-O2-C3 disponibles para su análisis configuracional.

Como intervalo de valores de las constantes de acoplamiento para indicar si es pequeña (S), mediana (M) o grande (L) (siempre en valor absoluto), se sigue el criterio establecido por Murata y col.^{27a} (ver figura 97) para el sistema O-C. Para el sistema O-O, se emplea la combinación del criterio de Murata con los resultados obtenidos mediante los cálculos teóricos.

Como ya se comentó en el capítulo 2, se establece una franja de 1 Hz (marcadas en amarillo en la figura 97) en la que el valor se considera intermedio (S-M ó M-L según cada caso):

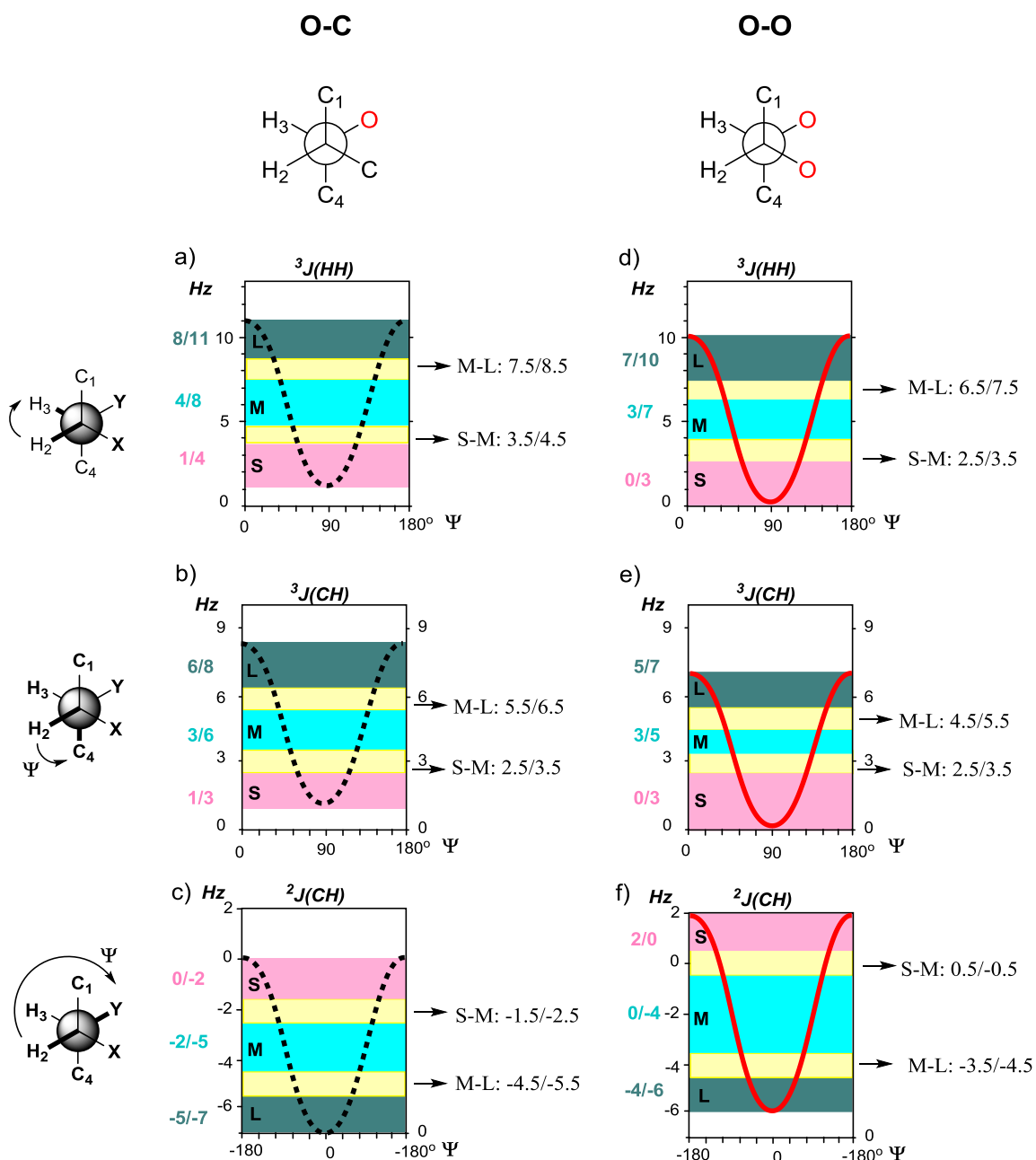


Figura 97. Intervalos de valores para las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares para los sistemas O-C y O-O.

En la tabla 37 se representan los intervalos de valores de la figura 97 en forma de tabla:

Tabla 37. Valores de $^3J(H,H)$, $^3J(C,H)$ y $^2J(C,H)$ para sistemas O-C y O-O.

SISTEMA	$^3J(H,H)$ (Hz)		$^3J(C,H)$ (Hz)		$^2J(C,H)$ (Hz)	
	grande	pequeña	grande	pequeña	pequeña	grande
O-C ^a	8-11	1-4	6-8	1-3	0 a -2	-5 a -7
O-O ^b	7-10	0-3	5-7	0-3	2 a 0	-4 a -6

^aAdaptada de referencia 27a. ^bCombinación de referencia 27a y los resultados teóricos obtenidos para el modelo O-O (ver tabla 12 capítulo 2).

Debido a la similitud entre los ocho compuestos (ver figura 96), se presentan primero las posibles conformaciones según el método de Murata en torno a los enlaces C2-C3 y C3-C4 y sus correspondientes etiquetas (ver figuras 98 y 99).

Obsérvese que en ambas figuras hay dos conformeros con la misma etiqueta (**III** y **IV** en torno a C2-C3 y **IX** y **X** en torno a C3-C4). Por tanto, si se diese esa situación no se podría distinguir entre ambas configuraciones (representadas en rosa en la figuras 98 y 99). En el caso de que se produzca un equilibrio entre dos conformeros, se obtendrían las etiquetas marcadas en amarillo en la figuras 98 y 99.

También existen etiquetas indistinguibles en el caso de equilibrios (**I-II** frente a **V-VI** en torno a C2-C3 y **VII-VIII** frente a **XI-XII** en torno a C3-C4, representados en color naranja). En el caso de que todas las contantes presentasen un valor mediano, hay que pensar en un equilibrio entre los tres conformeros, con lo que no se podría determinar la configuración relativa (etiquetas de color rojo en la figuras 98 y 99). Es muy importante señalar que debido a que se está comprobando una prueba de concepto, no se han realizado medidas de NOE para poder distinguir entre los pares de conformeros **III/IV** ó **IX/X** ó los casos con etiquetas naranjas (equilibrios entre dos conformeros *gauche*).

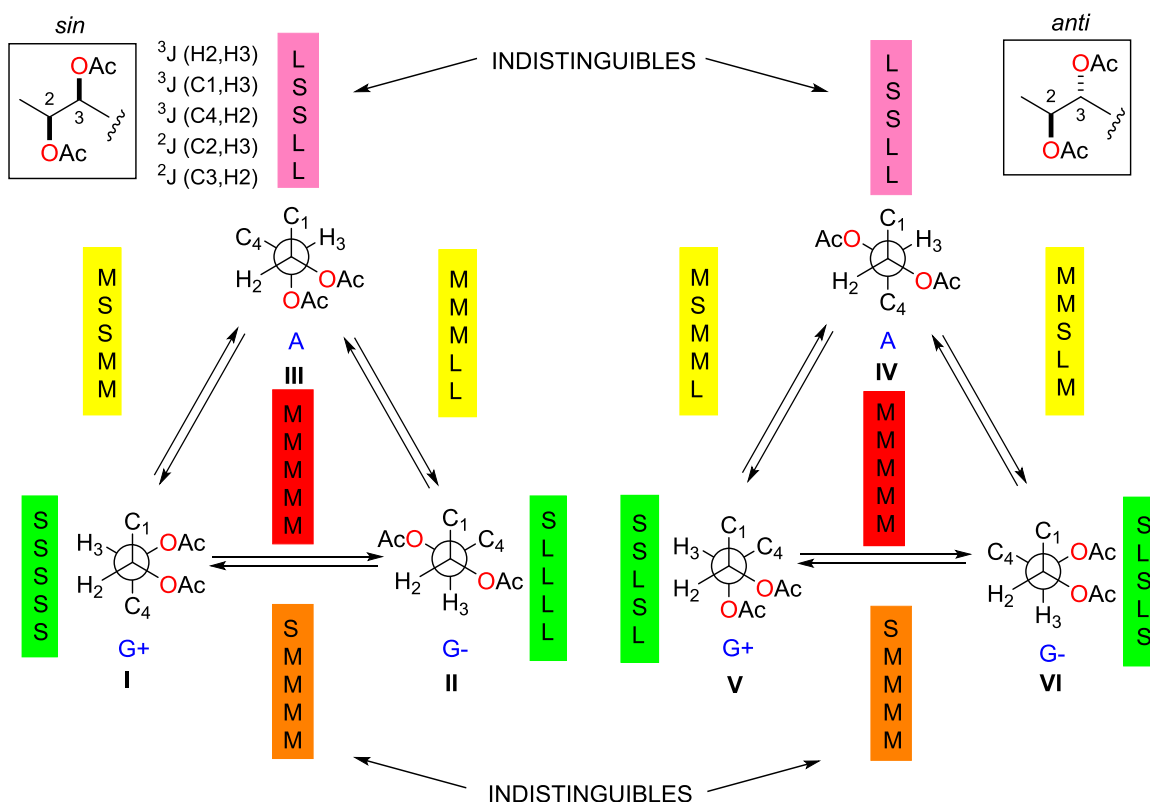


Figura 98. Etiquetas posibles para las distintas conformaciones del modelo O1-O2-C3 para el enlace C2-C3. La nomenclatura de los conformeros antiperiplanar (A (anti)) y sinclinales (G+ (*gauche* positivo) y G- (*gauche* negativo)) se refiere a la relación entre H2 y H3.

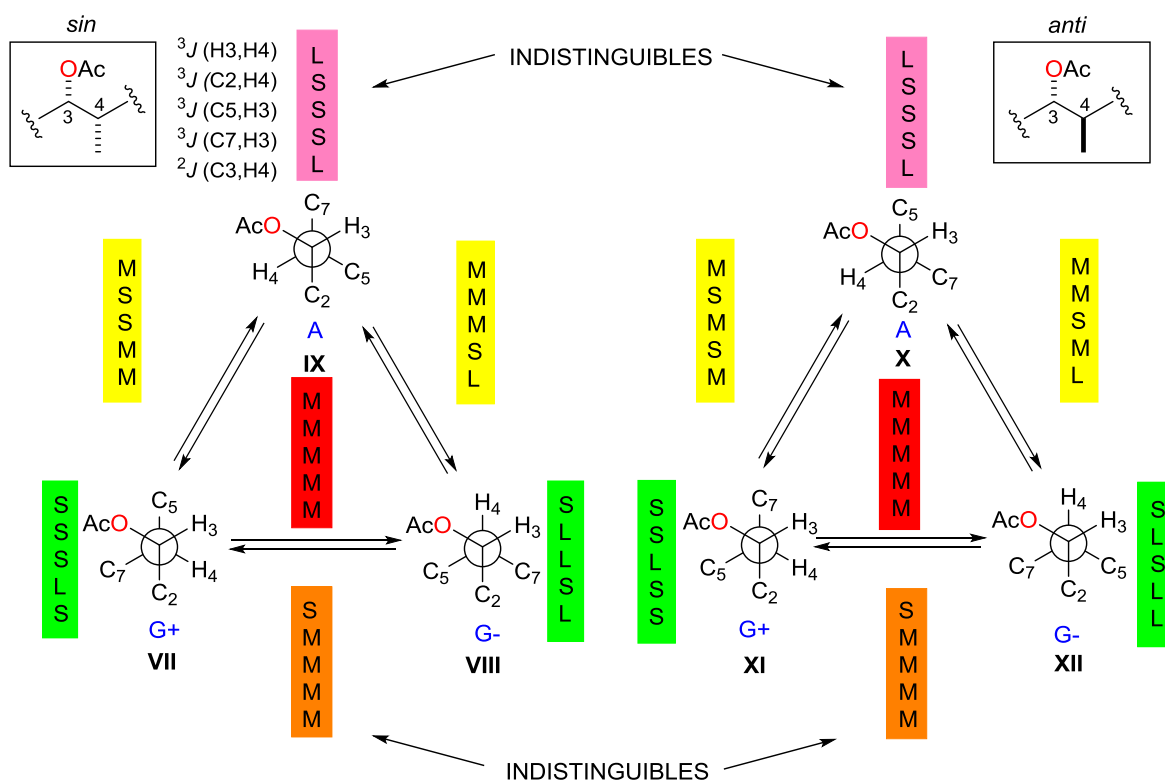


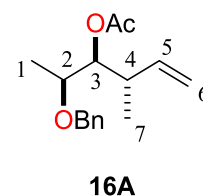
Figura 99. Etiquetas posibles para las distintas conformaciones del modelo O1-O2-C3 para el enlace C3-C4. La nomenclatura de los conformeros antiperiplanar (A (anti)) y sinclinales (G+ (gauche positivo) y G- (gauche negativo)) se refiere a la relación entre H2 y H3.

3.3.3.2.a) Compuesto 16A.

En la tabla 38 se recogen los datos espectroscópicos obtenidos para el compuesto **16A**:

Tabla 38. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125 MHz) en CD_2Cl_2 de **16A**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	16.0	1.25 d
2	74.7	3.73 qd
3	79.3	4.87 dd
4	39.7	2.66 dt
5	140.5	5.79 m
6	115.7	H _{6l} 5.12 m H _{6h} 5.08 m
7 (Me)	17.5	1.05 d
Ac (O)	171.0, 21.3	2.10 s
	139.4, 128.8 (2),	7.40-7.26 m
CH ₂ Ph	128.3 (2), 128.1,	4.67 d
	71.5	4.46 d



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Las constantes de acoplamiento homonucleares de **16A** se obtuvieron a partir del espectro de RMN ^1H , en donde H2 resonó como un cuartete de dobletes y H3 como un doble doblete (ver figura 100).

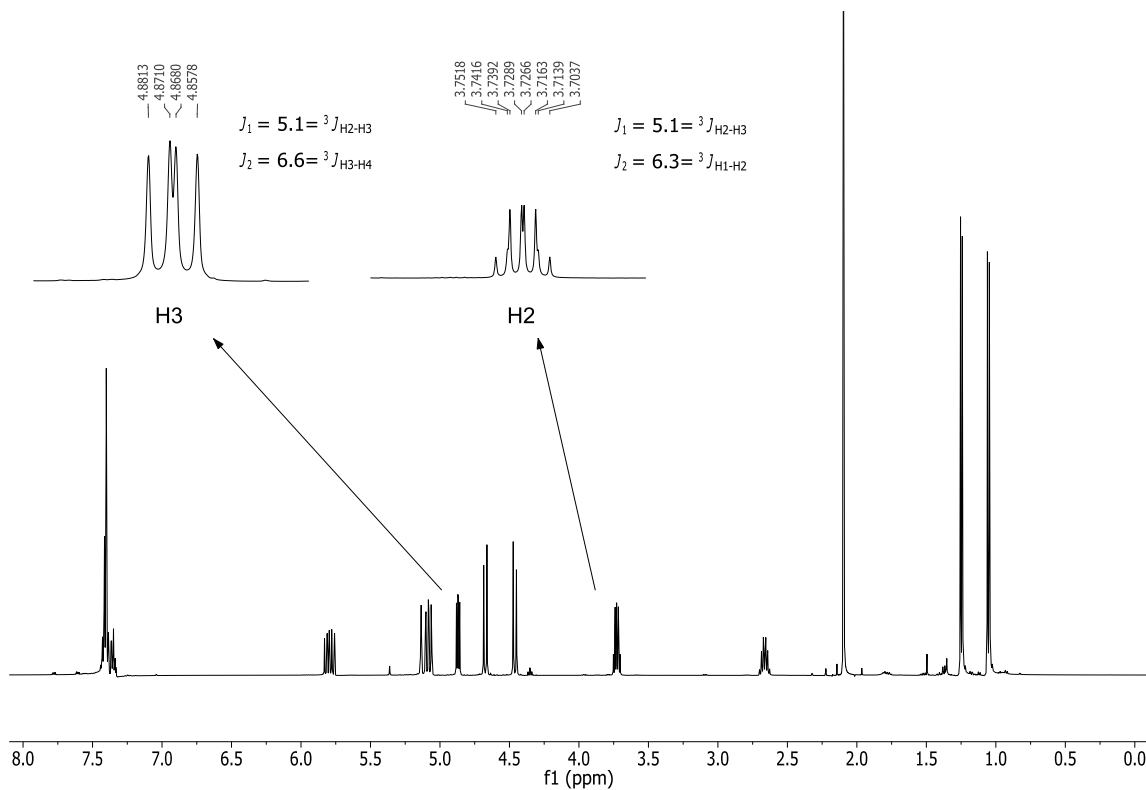
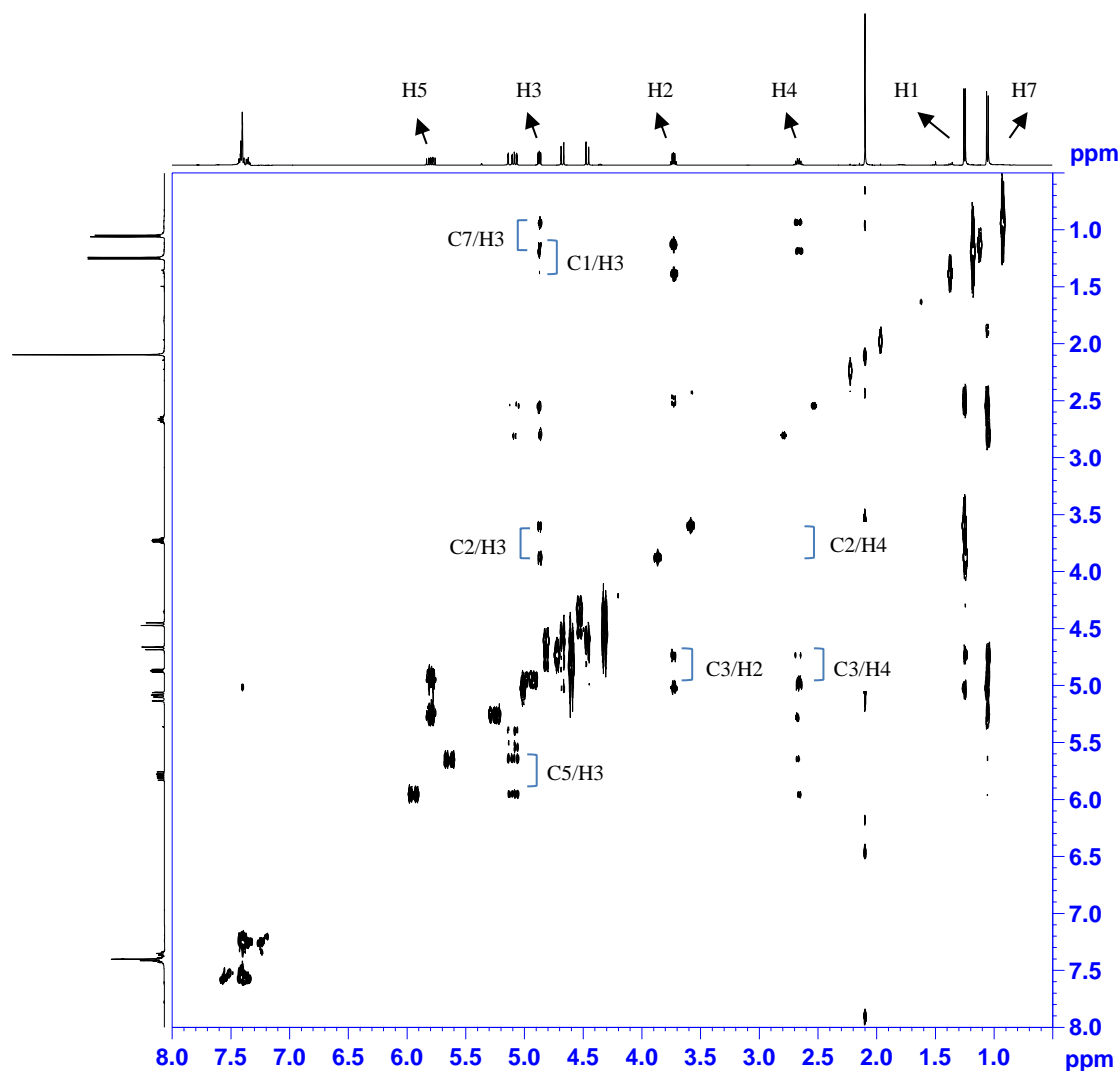


Figura 100. Espectro de RMN ^1H de **16A** en CD_2Cl_2 a 500 MHz y 298K y análisis de las señales de los protones H2 y H3.

Del experimento HETLOC (ver figura 101) se obtuvieron las constantes de acoplamiento heteronucleares de **16A**:


 Figura 101. HETLOC de **16A** en CD_2Cl_2 a 500 MHz y 298 K.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 3. Los valores de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de **16A** en torno a C2-C3 se presentan en la tabla 39. $^3J(\text{H2},\text{H3})$, $^2J(\text{C2},\text{H3})$ y $^2J(\text{C3},\text{H2})$ presentan valores medianos, mientras que el valor pequeño de $^3J(\text{C1},\text{H3})$ sugiere que C1 se encuentra sinclinal a H3. Desgraciadamente el valor de $^3J(\text{C4},\text{H2})$ no se observó en el experimento HETLOC. Teniendo en cuenta la etiqueta obtenida (MS-MM), se podría afirmar que se trata de un equilibrio **I-III** (ver figura 98) y por tanto la configuración en torno al enlace C2-C3 sería *sin*. En este caso, aunque no es necesario realizar un experimento a baja temperatura para confirmar la configuración relativa, se realizó un experimento de RMN ^1H y un HETLOC a 213 K (ver figuras 102-103), para observar la tendencia que siguen los valores medianos. Todas las constantes disminuyen de valor, obteniéndose una nueva etiqueta (SSSSS) que se corresponde con la conformación **I** de la figura 98, por tanto, la configuración en torno al enlace C2-C3 se confirma que es *sin*. Por tanto, se comprueba que la realización de un experimento a baja temperatura es válida para asignar la configuración relativa.

Tabla 39. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **16A** en torno al enlace C2-C3.

3J (H, H) (Hz)	RMN- 1H t.a.	Etiqueta Sistema O-O	RMN- 1H 213K	tendencia	Etiqueta resultante
3J (H2,H3)	+5.1	M	+4.6	s	S
nJ (C,H) (Hz)	HETLOC t.a.		HETLOC 213K		
3J (C1,H3)	+1.3	S	0	s	S
3J (C4,H2)	n.l.	-	0	s	S
2J (C2,H3)	-1.3	M	-1.2	s	S
2J (C3,H2)	-1.4	M	-1.4	=	S

n.l. No se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 4. En la tabla 40 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento heteronucleares de **16A** en torno al enlace C3-C4. Las constantes 3J (H3,H4), 3J (C5,H3) y 2J (C3,H4) presentan valores medianos. El valor pequeño de 3J (C2,H4) sugiere que C2 se encuentra en disposición sinclinal a H4, y si se considera el valor 3J (C7,H3) (S-M) como pequeño, implicaría que C7 y H3 también están en disposición sinclinal. Teniendo en cuenta la etiqueta obtenida (MSMSM), se puede afirmar que se trata del equilibrio **X-XI** (ver figura 99), y por tanto la configuración en torno al enlace C3-C4 es *anti*. Siguiendo el mismo procedimiento que el utilizado en torno al enlace C2-C3, se observó la tendencia que seguían las constantes al disminuir la temperatura. 3J (H3,H4) y 2J (C3,H4) aumentaron su valor, mientras que 3J (C2,H4) disminuyó. Se podría afirmar que el equilibrio se desplaza hacia el conformero **X**, pero no se pudo determinar con certeza debido a que no se pudo determinar la tendencia de dos de las constantes.

Tabla 40. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **16A** en torno al enlace C3-C4.

3J (H,H) (Hz)	RMN- 1H t.a.	Etiqueta sistema O-C	RMN- 1H 213K	tendencia	Etiqueta resultante
3J (H3,H4)	6.6	M	+7.2	l	L
nJ (C,H) (Hz)	HETLOC t.a.		HETLOC 213K		
3J (C2,H4)	+1.5	S	+1.3	s	S
3J (C5,H3)	+4.1	M	n.l.	-	-
3J (C7,H3)	+2.7	S-M	n.o.	-	-
2J (C3,H4)	-4.0	M	-4.6	l	L

n.o. No se observa el acoplamiento. n.l. No se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

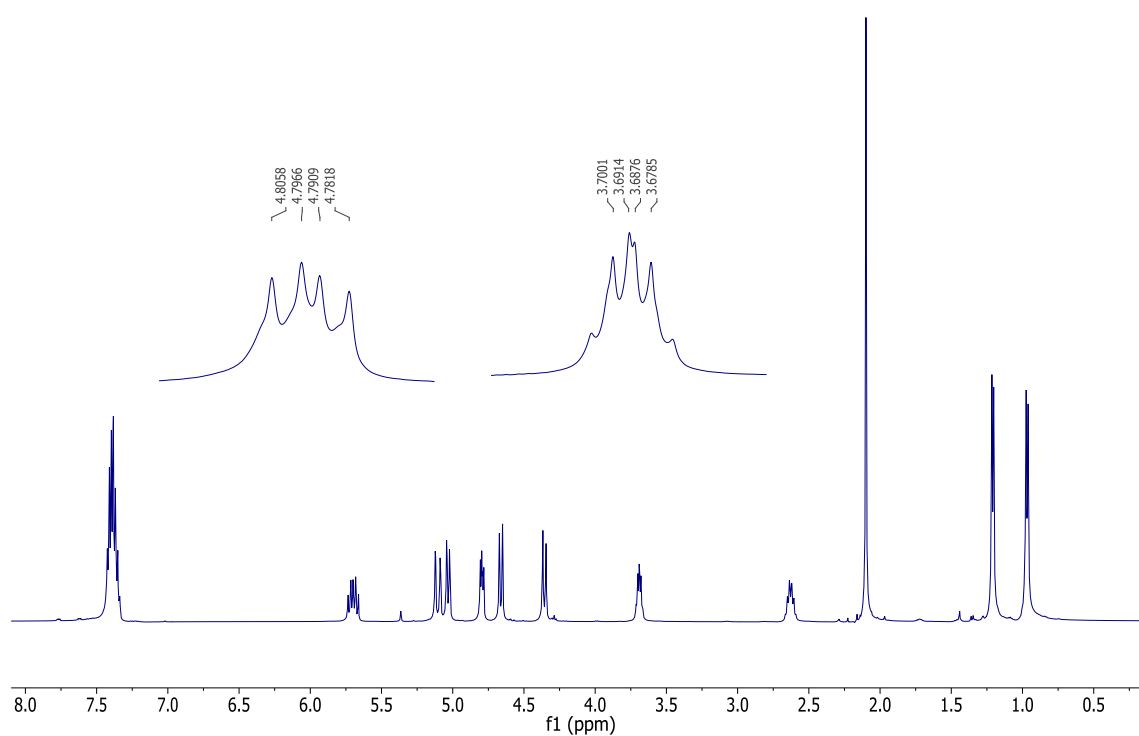


Figura 102. Espectro de RMN ^1H de **16A** en CD_2Cl_2 a 500 MHz y 213 K y análisis de las señales de los protones H2 y H3.

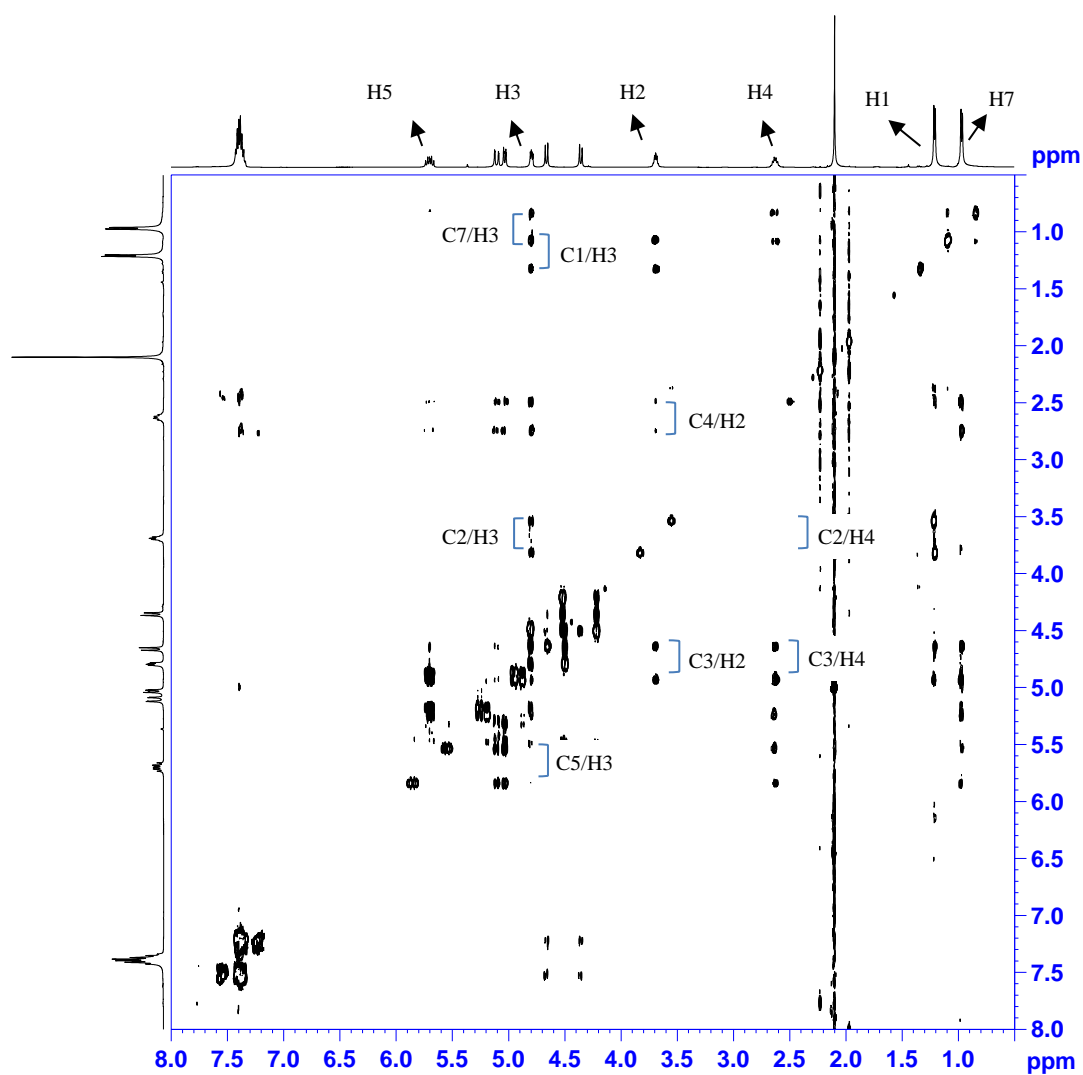


Figura 103. HETLOC de **16A** en CD_2Cl_2 a 500 MHz y 213K.

Por tanto, la configuración relativa resultante 2,3-*sin*/3,4-*anti* coincide con la predicha por síntesis para **16A** (ver figura 104):

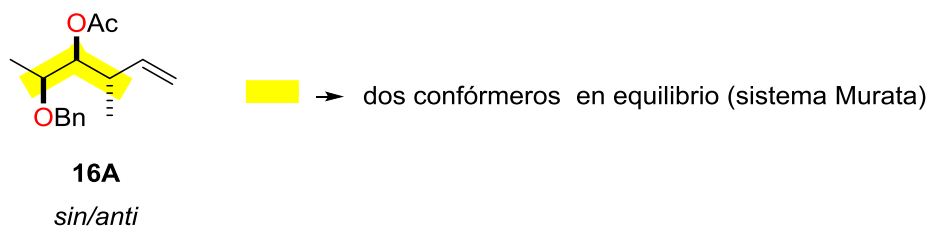


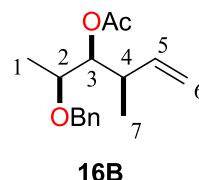
Figura 104. Configuraciones relativas obtenidas para **16A** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.3.3.2.b) Compuesto 16B

A continuación se presentan los datos espectroscópicos obtenidos para el compuesto **16B** (ver tabla 41):

Tabla 41. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125 MHz) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ de **16B**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	15.7	1.10 d
2	73.5	3.68 qd
3	78.1	4.74 dd
4	39.1	2.65 m
5	140.2	5.75 m
6	115.1	5.12-4.92 m
7 (Me)	15.3	0.92 d
Ac (O)	170.1, 20.6	2.05 s
	138.6, 128.1 (2),	7.45-7.22 m
CH ₂ Ph	127.5 (2), 127.3,	4.57 d
	70.1	4.33 d



Las constantes de acoplamiento homonucleares de **16B** se obtuvieron del espectro de RMN ^1H , en donde H2 tiene forma de cuarteto de dobletes y H3 de doblete de doblete (ver figura 105).

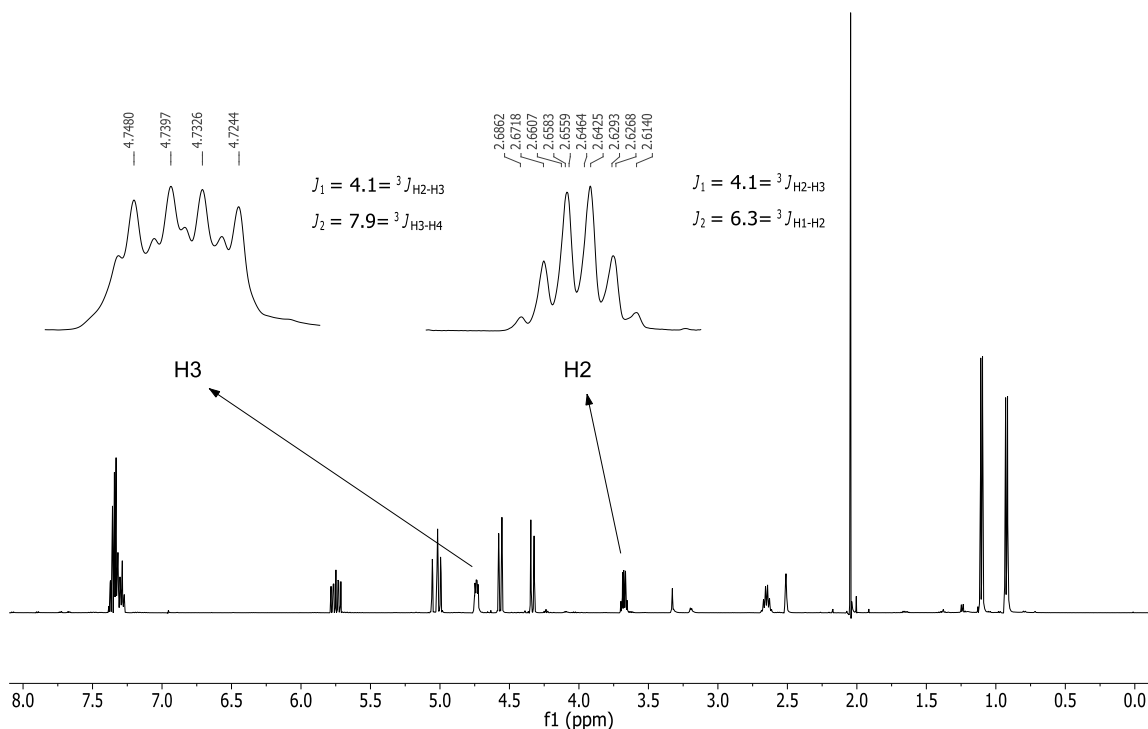


Figura 105. Espectro de RMN ^1H de **16B** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz y 298K y análisis de las señales de los protones H2 y H3.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **16B** se obtuvieron de dos experimentos HECADE, uno de ellos empleando un factor de escala (*J*-scale) de 3 y otro con un *J*-scale de 5 (ver figuras 106-107):

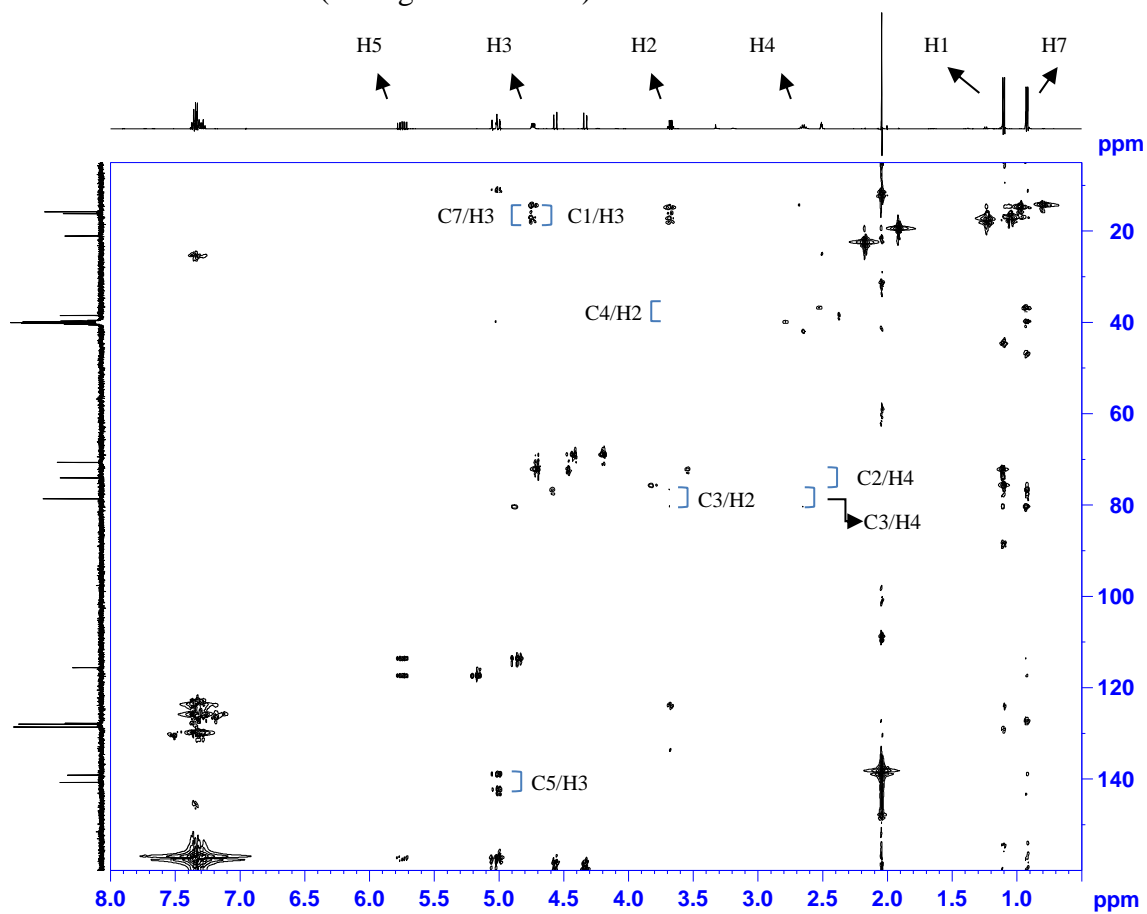
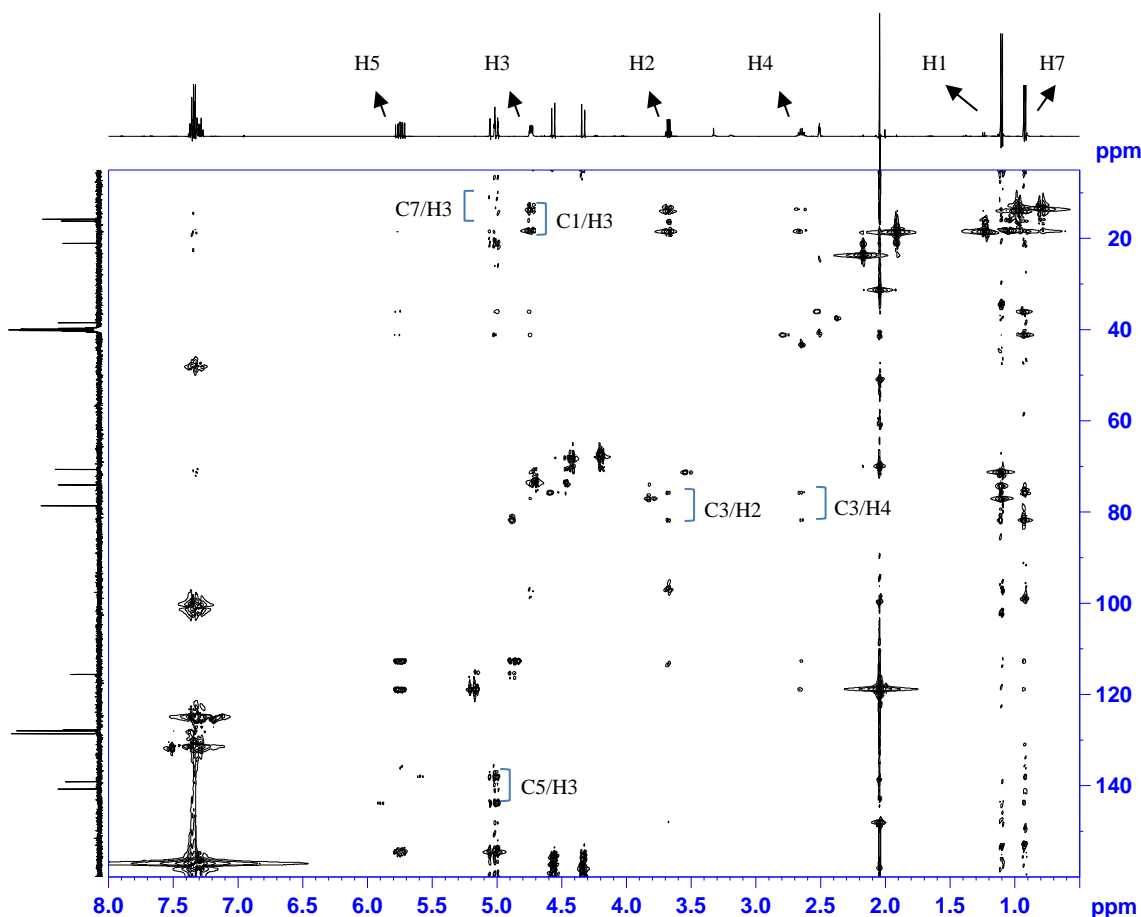


Figura 106. HECADE de **16B** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz (*J*-scale 3) y 298 K.


 Figura 107. HECAD de **16B** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz (J -scale 5) y 298 K.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 3. En la tabla 42 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **16B** en torno al enlace C2-C3. $^3J(\text{H2},\text{H3})$ y $^2J(\text{C3},\text{H2})$ presentan valores medianos. Si se considera el valor $^3J(\text{C1},\text{H3})$ (S-M) como pequeño, significa que C1 se encuentra sinclinal a H3, al igual que C4 y H2 (valor pequeño de $^3J(\text{C4},\text{H2})$). Aunque el valor $^2J(\text{C2},\text{H3})$ no se pudo obtener en el HECAD, la etiqueta obtenida fue la correspondiente a un sistema Murata (MSS-M), pudiéndose afirmar que se trata de un equilibrio **I-III** (ver figura 98). Por tanto, la configuración en torno al enlace C2-C3 es *sin*.

 Tabla 42. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **16B** en torno al enlace C2-C3.

3J (H,H) (Hz)	RMN- ^1H t.a.		Etiqueta Sistema O-O
3J (H2,H3)	+4.1		M
nJ (C,H) (Hz)	HECADE t.a. J -scale 3	HECADE t.a. J -scale 5	
3J (C1,H3)	+2.7	+3.2	S-M
3J (C4,H2)	+1.3	n.l.	S
2J (C2,H3)	n.o.	n.o.	-
2J (C3,H2)	-1.0	-0.7	M

n.o. No se observa el acoplamiento. n.l. No se pudo leer la constante de acoplamiento.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 4. En la tabla 43 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento heteronucleares de **16B** en torno al enlace C3-C4. Las constantes $^3J(\text{H3,H4})$ y $^2J(\text{C3,H4})$ presentan valores medianos-grandes (M-L), mientras que $^3J(\text{C5,H3})$ y $^3J(\text{C7,H3})$ presentan valores pequeños-medianos (S-M). El valor pequeño de $^3J(\text{C2,H4})$ sugiere que C2 se encuentra sinclinal a H4. Si se consideran valores extremos para aquellos que se encuentran en la frontera de 1 Hz, es decir M-L como L y S-M como S, se obtiene la etiqueta LSSSL, correspondientes a los conformeros **IX** y **X**, que son indistinguibles (etiquetas rosas en figura 99), por lo tanto se trata de un *sistema no Murata*. En este caso, la medida de las constantes a baja temperatura no sería de utilidad, porque a temperatura ambiente ya existe sólo un único conformero. Por ello, se realizó un experimento RMN ^1H y un HECADÉ a alta temperatura (figuras 108 y 109) con el fin de comprobar si al aumentar la temperatura se puede llegar a la resolución de la estereoquímica relativa. En los experimentos a alta temperatura, se observa que las constantes $^3J(\text{H3,H4})$, $^3J(\text{C5,H3})$ y $^2J(\text{C3,H4})$ disminuyen en valor absoluto, mientras que el valor de $^3J(\text{C7,H3})$ aumenta (no se pudo determinar la tendencia de la constante $^3J(\text{C2,H4})$). La nueva etiqueta obtenida, teniendo en cuenta estas tendencias, sería M-SMM, que se corresponde con el equilibrio **VII-IX**, lo que sugiere la aparición del conformero **VII**. Al observarse dicho equilibrio **VII-IX** a alta temperatura, se puede concluir que existe una configuración *sin* en torno al enlace C3-C4. Se demuestra de esta forma que las variaciones en los valores de las constantes de acoplamiento por efecto de elevación de la temperatura permiten resolver la estereoquímica relativa en torno al enlace C3-C4.

Tabla 43. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **16B** en torno al enlace C3-C4.

$^3J(\text{H,H})$ (Hz)	RMN- ^1H t.a.		Etiqueta Sistema O-C	RMN- ^1H 357.5 K	tendencia	Etiqueta resultante
$^3J(\text{H3,H4})$	+7.9		M-L	7.1	s	M
$^nJ(\text{C,H})$ (Hz)	HECADE t.a. J-scale 3	HECADE t.a. J-scale 5		HECADE 357.5 K J-scale 3		
$^3J(\text{C2,H4})$	+1.2	n.o.	S	n.o.	-	-
$^3J(\text{C5,H3})$	+2.6	+2.7	S-M	+0.6	s	S
$^3J(\text{C7,H3})$	+2.8	+2.5	S-M	+3.7	l	M
$^2J(\text{C3,H4})$	-5.7	-5.3	M-L	-5.2	s	M

n.o. No se observa el acoplamiento.

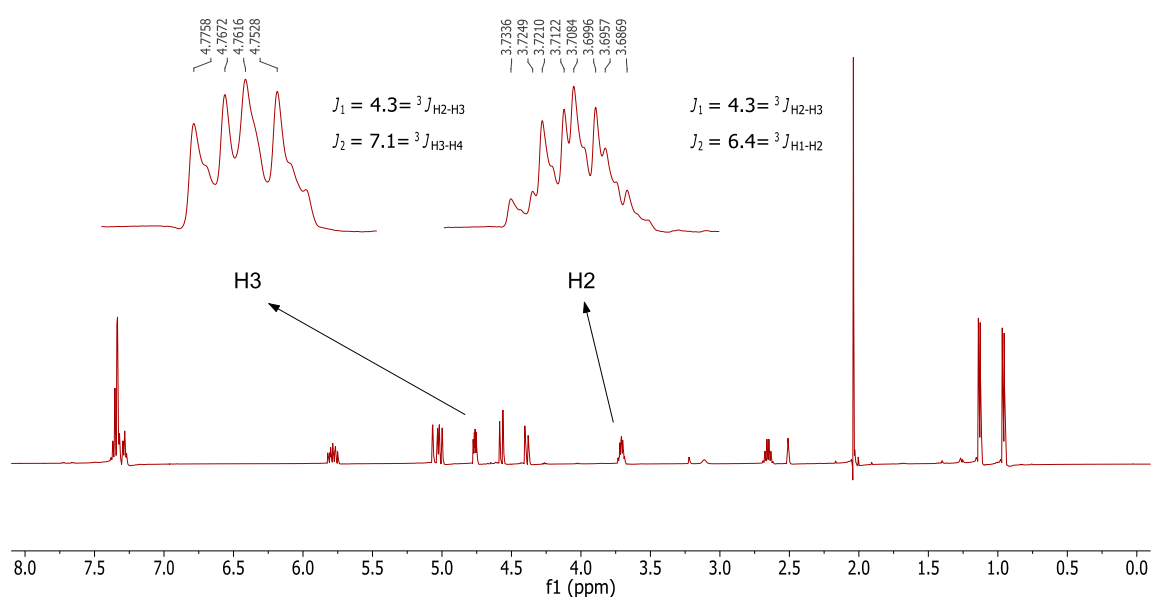


Figura 108. Espectro de RMN ^1H de **16B** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H2 y H3, a 357.5 K.

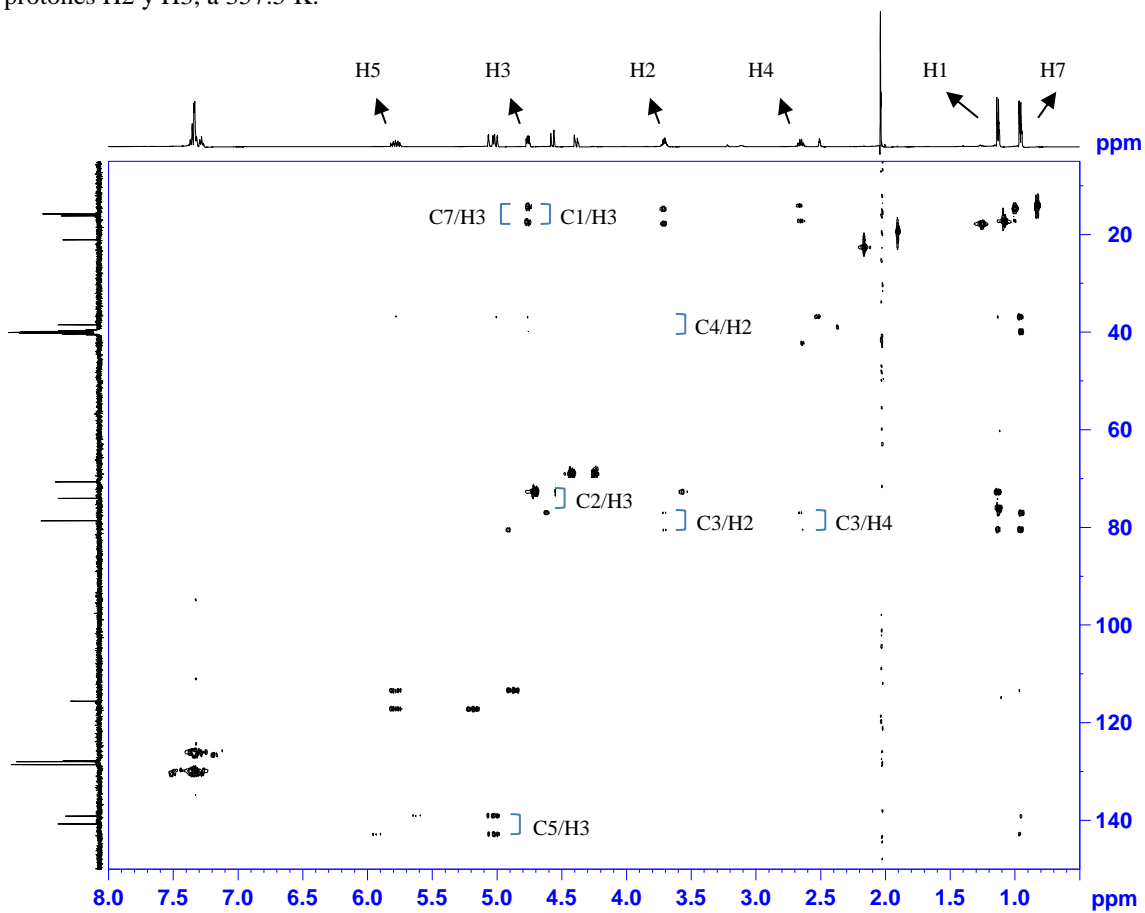


Figura 109. HECADE de **16B** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz (J -scale 3) y 357.5 K.

Por tanto, la configuración relativa resultante 2,3-*sin*/3,4-*sin* coincide con la predicha por síntesis para **16B** (ver figura 110):

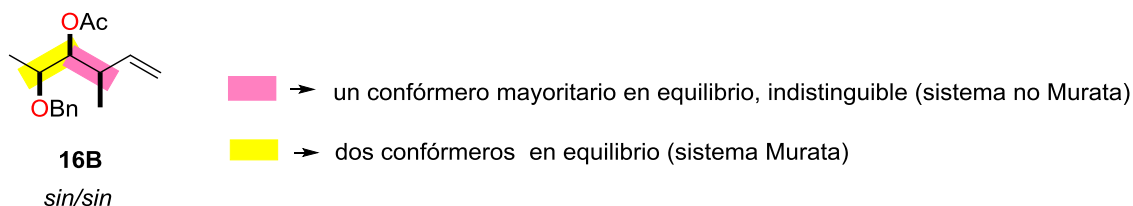


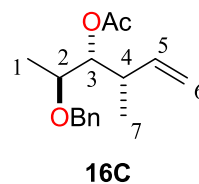
Figura 110. Configuraciones relativas obtenidas para **16B** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.3.3.2.c) Compuesto 16C

Para el compuesto **16C** se obtuvieron los siguientes datos espectroscópicos (ver tabla 44):

Tabla 44. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125 MHz) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ de **16C**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	15.6	1.11 d
2	73.5	3.59 qd
3	75.6	4.99 m
4	38.5	2.47 m
5	140.0	5.74 m
6	115.2	H _{6l} 5.10 dd H _{6h} 5.07 m
7 (Me)	14.3	0.93 d
Ac (O)	169.9, 20.7	2.05 s
	138.5, 128.1 (2),	
CH ₂ Ph	127.4 (2), 127.3,	7.45-7.22 m
	69.5	4.48 s



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Del espectro de RMN- ^1H se obtuvieron las constantes de acoplamiento homonucleares de **16C**. En dicho espectro H2 aparece como un cuartete de dobletes y H3 como un doble doblete (ver figura 111):

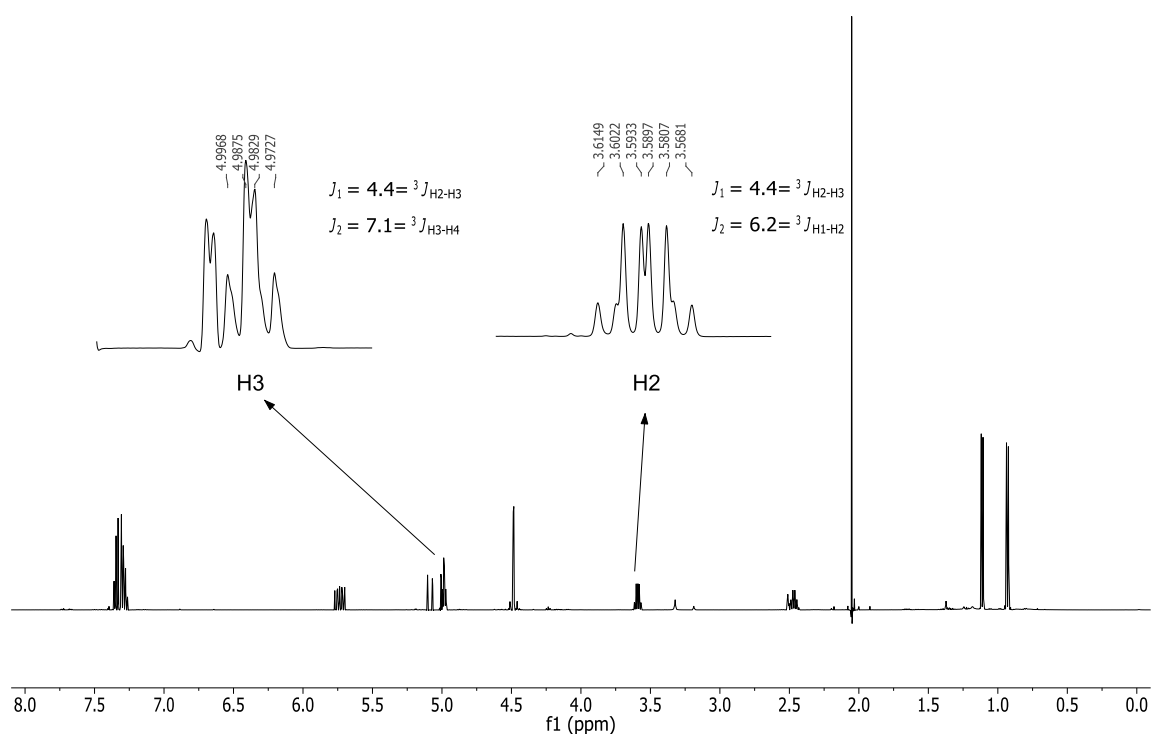
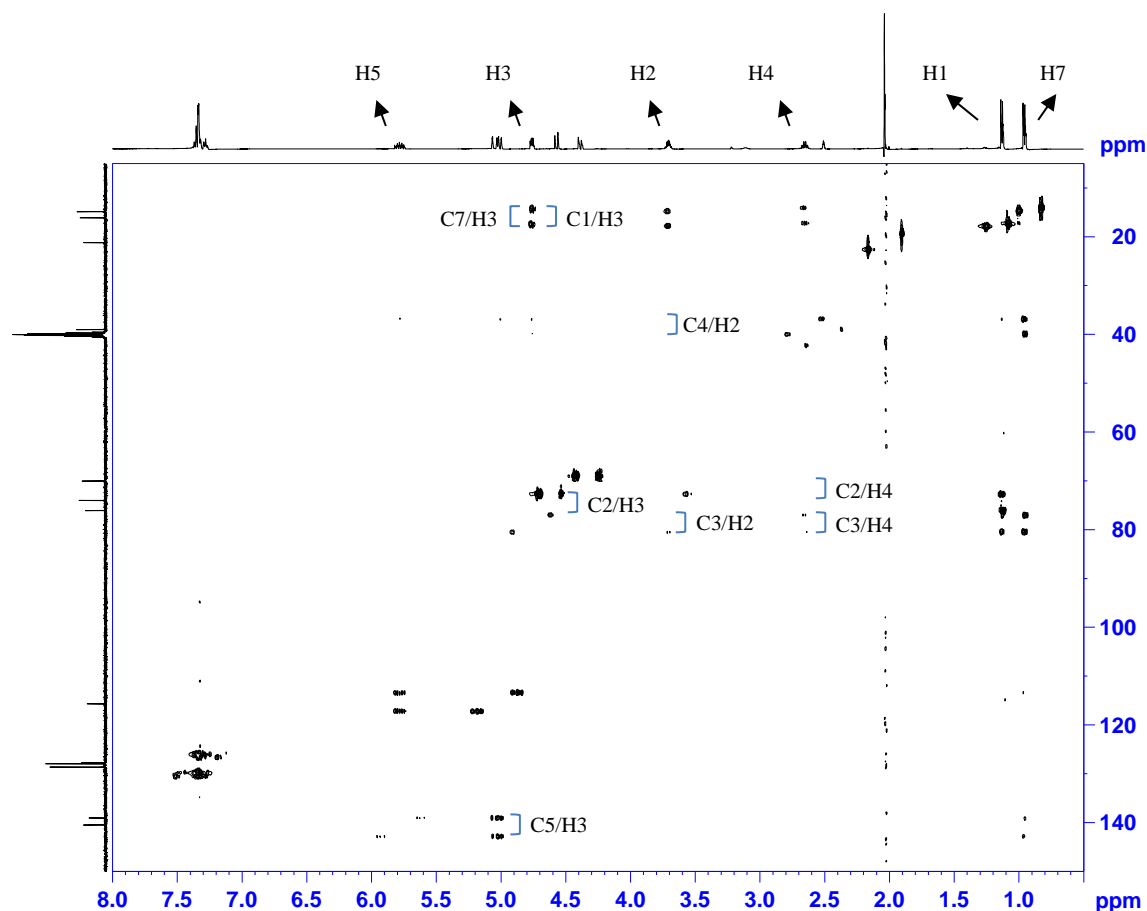


Figura 111. Espectro de RMN ^1H de **16C** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H2 y H3.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **16C** se obtuvieron del experimento HECAD (ver figura 112):


 Figura 112. HECAD de **16C** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz y 298 K.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 3. En la tabla 45 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de **16C** en torno al enlace C2-C3. $^3J(\text{H}_2, \text{H}_3)$, $^3J(\text{C}_1, \text{H}_3)$ y $^2J(\text{C}_3, \text{H}_2)$ presentan valores medianos. Se observa un valor pequeño de $^3J(\text{C}_4, \text{H}_2)$ sugiriendo que C4 se encuentra sinclinal a H2. Adicionalmente, si consideramos $^2J(\text{C}_2, \text{H}_3)$ (M-L) como grande, el átomo electronegativo unido a C2 (O) se dispondría sinclinal a H3. Teniendo en cuenta la etiqueta obtenida, (MMSLM), se puede afirmar que se trata de un sistema Murata (equilibrio **IV-VI** en la figura 98) y por tanto la configuración en torno al enlace C2-C3 es *anti*.

 Tabla 45. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **16C** en torno al enlace C2-C3.

$^3J(\text{H}, \text{H})$ (Hz)	RMN- ^1H t.a.	Etiqueta Sistema O-O
$^3J(\text{H}_2, \text{H}_3)$	+4.4	M
$^nJ(\text{C}, \text{H})$ (Hz)	HECADE t.a.	
$^3J(\text{C}_1, \text{H}_3)$	+3.6	M
$^3J(\text{C}_4, \text{H}_2)$	+1.3	S
$^2J(\text{C}_2, \text{H}_3)$	-3.9	M-L
$^2J(\text{C}_3, \text{H}_2)$	+0.3	M

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 4. Los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **16C** en torno al enlace C3-C4 se recogen en la tabla 46. $^3J(\text{H3,H4})$ presenta un valor grande, por lo que H3 se encuentra antiperiplanar a H4. Si consideramos $^3J(\text{C7,H3})$ (S-M) como pequeña, los valores pequeños de $^3J(\text{C2,H4})$, $^3J(\text{C5,H3})$ y $^3J(\text{C7,H3})$ sugieren que C2 se encuentra sinclinal a H4, y tanto C3 como C7 forman un ángulo de 60° con H5. El valor grande de $^2J(\text{C3,H4})$ sugiere que el átomo electronegativo unido a C3 (O) se encuentra también en disposición sinclinal con respecto a H3. Teniendo en cuenta la etiqueta obtenida (LSSSL), estamos frente a un *sistema no Murata*, y no se puede distinguir entre las configuraciones *anti* y *sin*, ya que las etiquetas para **IX** y **X** (LSSSL) son indistinguibles (ver figura 99). Como en el caso de **16B**, para discernir la configuración relativa se realizó un espectro de RMN ^1H y un HECADE a mayor temperatura para observar qué otro conformero pudiera aparecer en equilibrio (ver figuras 113 y 114). Al realizar el experimento a 357.5 K, $^3J(\text{H3,H4})$, $^3J(\text{C5,H3})$ y $^2J(\text{C3,H4})$ disminuyen su valor. $^3J(\text{C2,H4})$ no se pudo observar, mientras que $^3J(\text{C7,H3})$ aumentó su valor. Se obtiene como resultado una nueva etiqueta (M-SMM), que sugiere la aparición del conformero **VII**, por lo que la configuración relativa *sin* presente en torno al enlace C3-C4 coincide con la ya conocida para el compuesto, validando de nuevo la metodología de alta temperatura.

Tabla 46. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **16C** en torno al enlace C3-C4.

$^3J(\text{H,H})$ (Hz)	RMN- ^1H t.a.	Etiqueta Sistema O-C	RMN- ^1H 357.5 K	tendencia	Etiqueta resultante
$^3J(\text{H3,H4})$	+7.1	L	+6.9	s	M
$^nJ(\text{C,H})$ (Hz)	HECADE t.a.		HECADE 357.5 K		
$^3J(\text{C2,H4})$	+1.6	S	n.o.	-	-
$^3J(\text{C5,H3})$	+0.9	S	0	s	S
$^3J(\text{C7,H3})$	+3.4	S-(M)	+4.5	l	M
$^2J(\text{C3,H4})$	-5.3	L	-5.0	s	M

n.o. No se observa el acoplamiento.

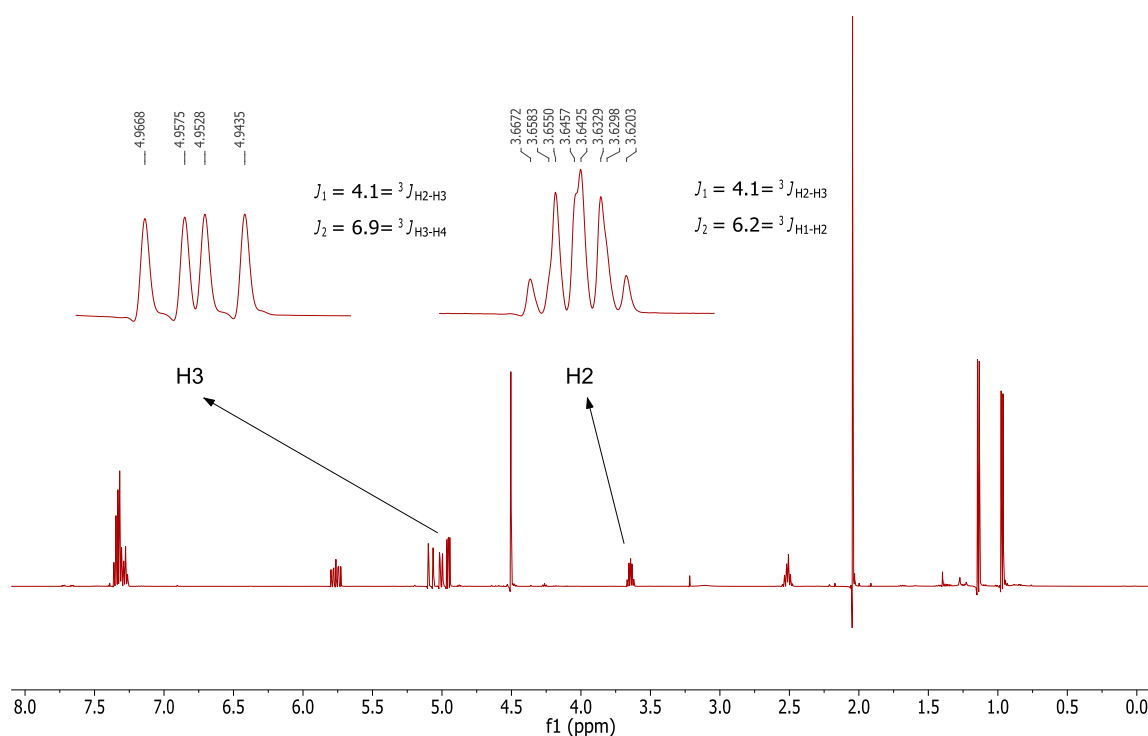


Figura 113. Espectro de RMN ^1H de **16C** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H2 y H3, a 357.5 K.

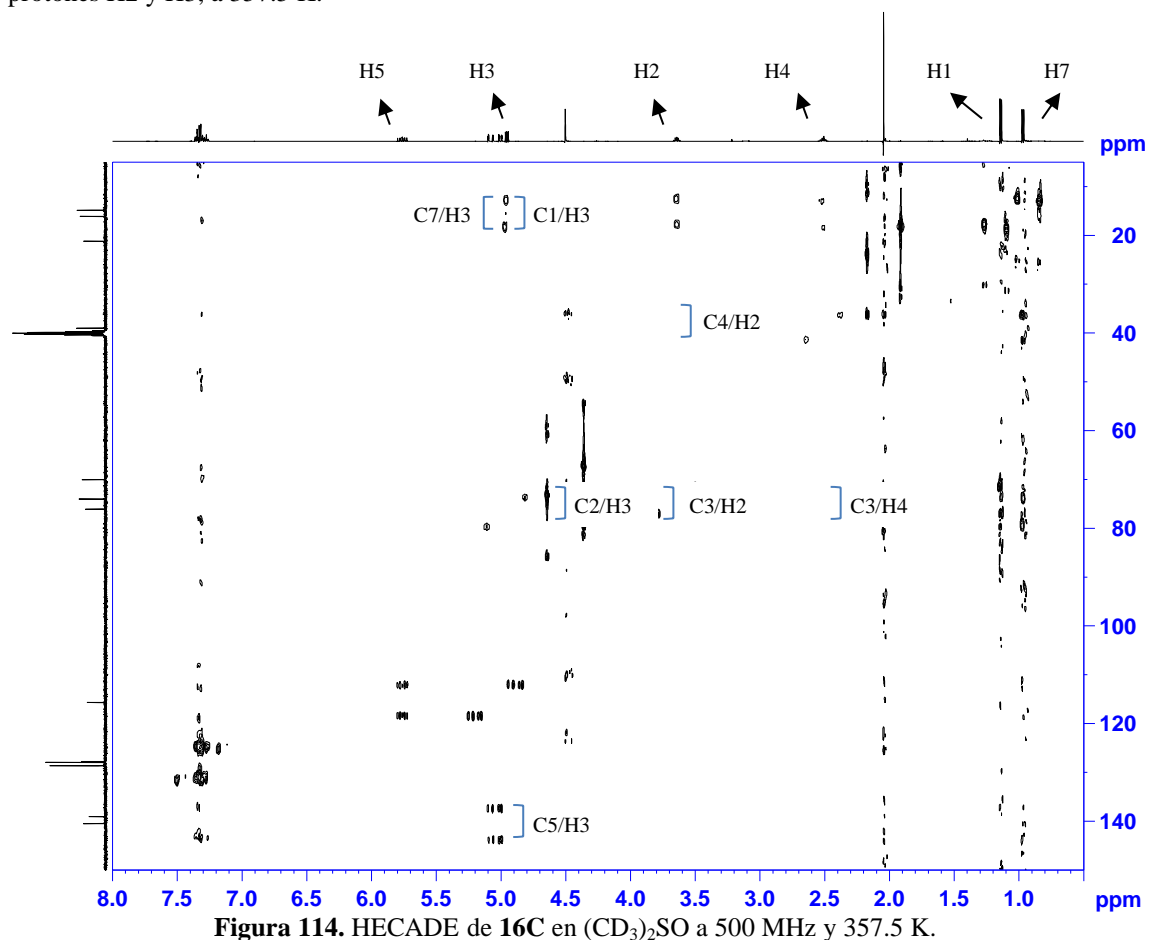


Figura 114. HECADE de **16C** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz y 357.5 K.

Por tanto, la configuración relativa resultante 2,3-*anti*/3,4-*sin* coincide con la predicha por síntesis para **16C** (ver figura 115):

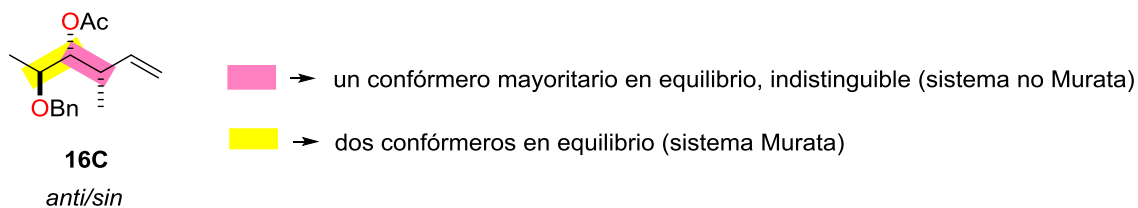


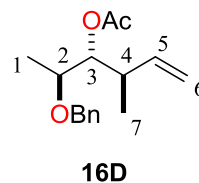
Figura 115. Configuraciones relativas obtenidas para **16C** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.3.3.2.d) Compuesto 16D

En la tabla 47 se recogen los datos espectroscópicos obtenidos para el compuesto **16D**:

Tabla 47. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (500MHz) y ^{13}C (125MHz) en C_6D_6 de **16D**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	15.2	1.10 d
2	74.2	3.47 p
3	77.0	5.18 t
4	39.4	2.57 m
5	140.0	5.76 m
6	115.4	5.05-4.90 m
7 (Me)	17.2	0.87 d
Ac (O)	169.6, 20.4	1.73 s
	139.1, 128.4 (2),	
CH ₂ Ph	127.7 (2), 127.5,	7.40-7.05 m
	70.6	4.35 s



En la figura 116 se presenta el espectro de RMN ^1H , de donde se obtuvieron las constantes de acoplamiento homonucleares de **16D**; H2 resuena como un quintuplete y H3 como un triplete:

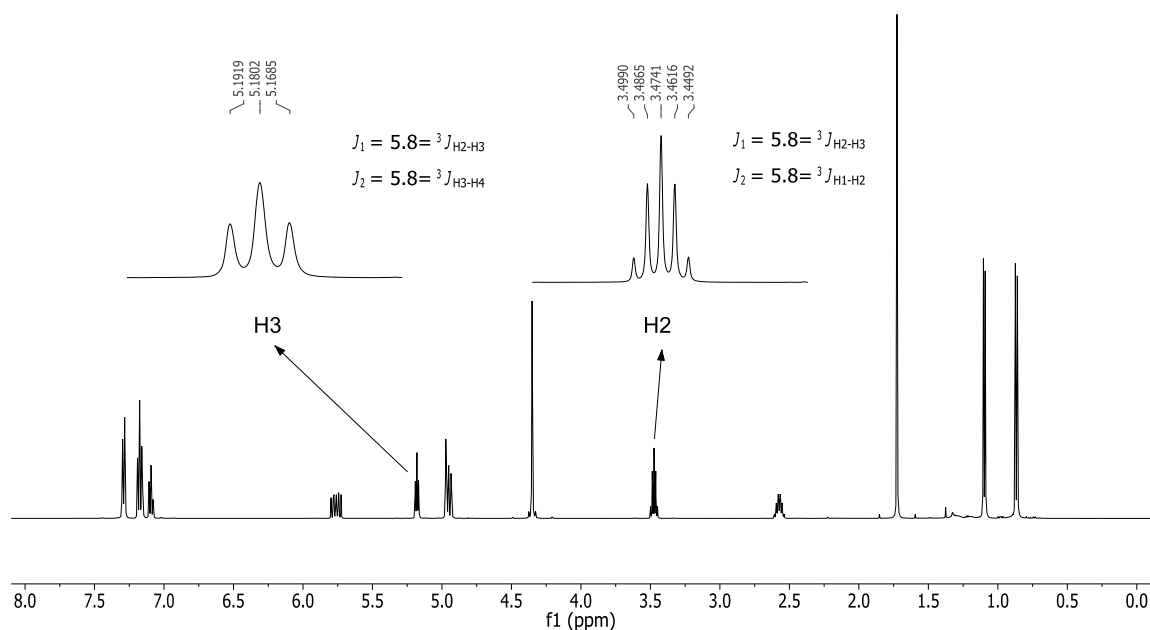
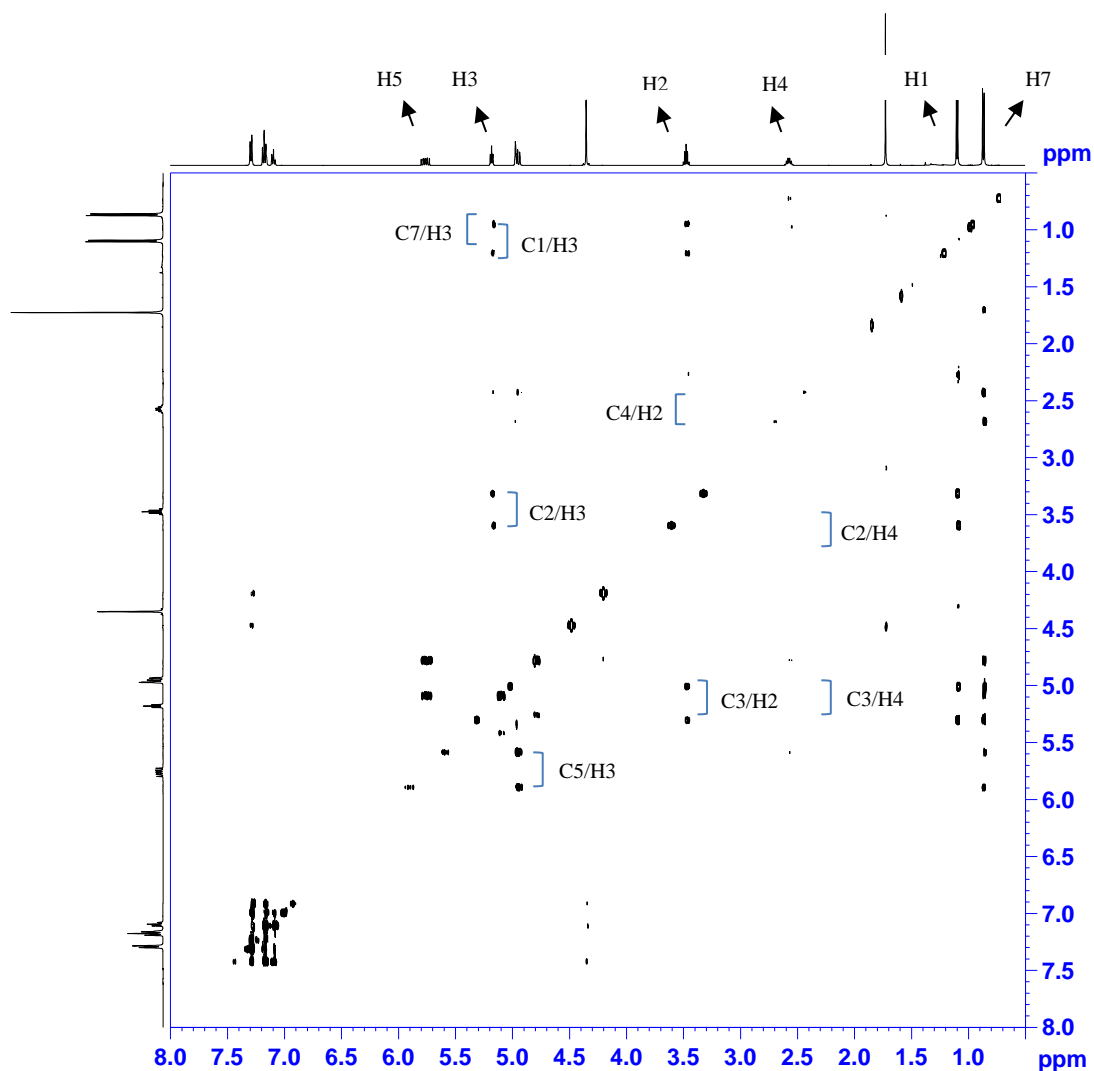


Figura 116. Espectro de RMN ^1H de **16D** en C_6D_6 a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H2 y H3, a 298 K.

Del experimento HETLOC (ver figura 117) se obtuvieron las constantes de acoplamiento heteronucleares de **16D**:


 Figura 117. HETLOC de **16D** en C_6D_6 a 500 MHz y 298 K.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 3. En la tabla 48 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **16D** en torno al enlace C2-C3. $^3J(H2,H3)$, $^3J(C1,H3)$ y $^2J(C3,H2)$ presentan valores medianos. El valor pequeño de $^3J(C4,H2)$ sugiere que C4 se encuentra sinclinal a H2, y el valor de $^2J(C2,H3)$ grande, que el átomo electronegativo unido a C2 (O) se encuentra en disposición sinclinal a H3. Teniendo en cuenta la etiqueta obtenida (MMSLM), se puede afirmar que se trata de un sistema Murata (equilibrio **IV-VI** en la figura 98), con lo que la configuración en torno al enlace C2-C3 es *anti*.

Tabla 48. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **16D** en torno al enlace C2-C3.

3J (H, H) (Hz)	RMN- 1H t.a.	Etiqueta Sistema O-O
3J (H2,H3)	+5.8	M
nJ (C,H) (Hz)	HETLOC t.a.	
3J (C1,H3)	+3.7	M
3J (C4,H2)	+1.2	S
2J (C2,H3)	-4.8	L
2J (C3,H2)	-1.2	M

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 4. En la tabla 49 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento heteronucleares de **16D** en torno al enlace C3-C4. Las constantes 3J (H3,H4), 3J (C5,H3) y 2J (C3,H4) presentan valores medianos. El valor pequeño de 3J (C2,H4) sugiere que C4 se encuentra sinclinal a H2, y siguiendo el mismo razonamiento, C7 con respecto a H3 también se encuentran en disposición sinclinal (valor 3J (C7,H3) pequeño). Teniendo en cuenta la etiqueta obtenida (MSMSM), se puede afirmar que se trata de un equilibrio de un sistema Murata (confórmeros **X-XI** en la figura 99), por tanto la configuración en torno al enlace C3-C4 es *anti*.

Tabla 49. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **16D** en torno al enlace C3-C4.

3J (H,H) (Hz)	RMN- 1H t.a.	Etiqueta Sistema O-C
3J (H3,H4)	+5.8	M
nJ (C,H) (Hz)	HETLOC t.a.	
3J (C2,H4)	+1.2	S
3J (C5,H3)	+4.8	M
3J (C7,H3)	0	S
2J (C3,H4)	-3.6	M

Por tanto, la configuración relativa resultante 2,3-*anti*/3,4-*anti* coincide con la predicha por síntesis para **16D** (ver figura 118):

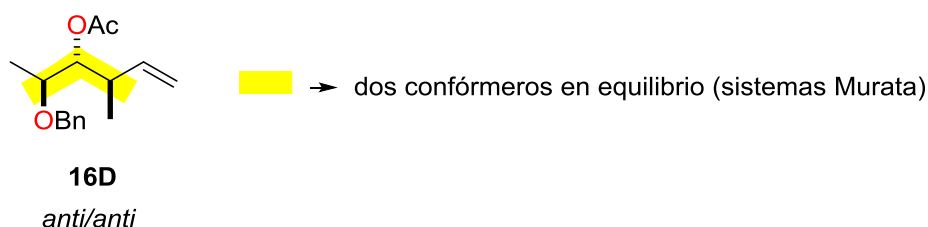


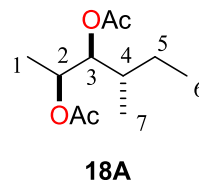
Figura 118. Configuraciones relativas obtenidas para **16D** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.3.3.2.e) Compuesto 18A

En la tabla 50 se recogen los datos espectroscópicos obtenidos para el compuesto **18A**:

Tabla 50. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (500MHz) y ^{13}C (125MHz) en CD_2Cl_2 de **18A**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	17.1	1.13 d
2	69.8	5.11 qd
3	78.9	4.76 dd
4	35.6	1.68 dtd
5	24.8	H _{5l} 1.43 m H _{5h} 1.09 m
6	11.3	0.86 t
7 (Me)	15.4	0.86 d
Ac (O)	171.7, 170.7, 21.4, 21.1	2.06, 2.00 s



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Las constantes de acoplamiento homonucleares de **18A** se obtuvieron del espectro de RMN ^1H , en donde H2 aparece como un cuartete de dobletes y H3 como un doble doblete (ver figura 119).

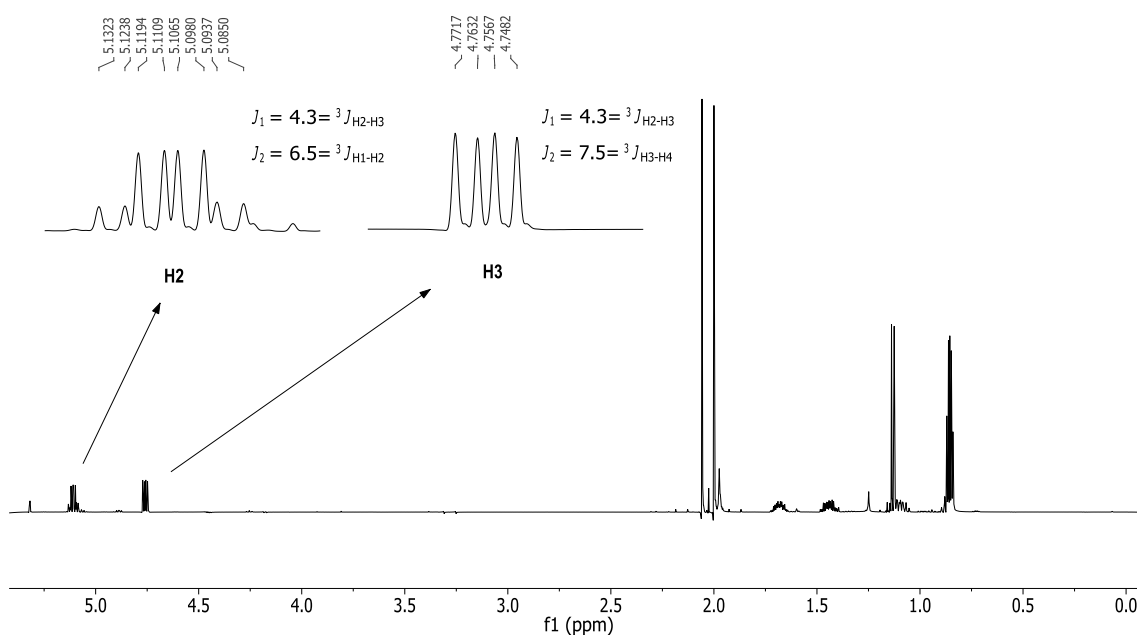


Figura 119. Espectro de RMN- ^1H de **18A** en CD_2Cl_2 a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H2 y H3, a 298K.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **18A** se obtuvieron del experimento HECADÉ (ver figura 120):

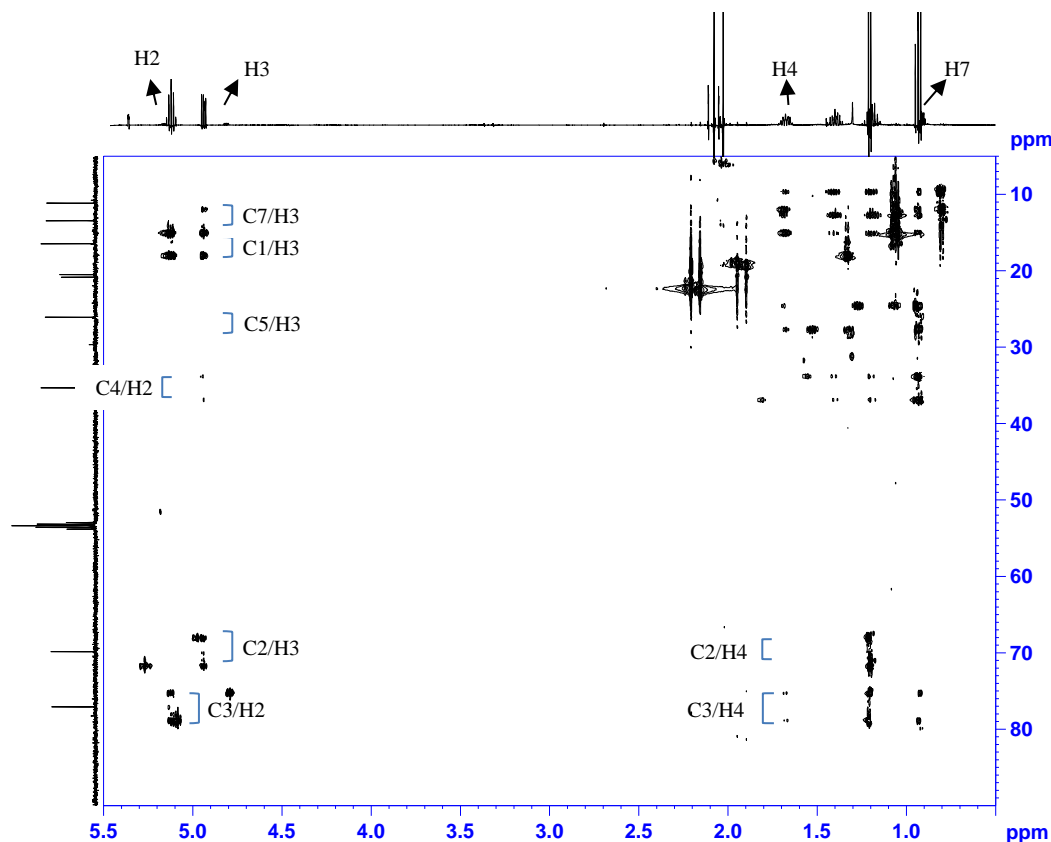


Figura 120. HECADÉ de **18A** en CD_2Cl_2 a 500 MHz (J -scale 3) y 298 K.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 3. En la tabla 51 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento heteronucleares de **18A** para el enlace C2-C3. La constante $^3J(\text{H2},\text{H3})$ presenta un valor mediano, lo que sugiere la presencia de un equilibrio. El valor pequeño de $^3J(\text{C1},\text{H3})$ indica que C1 se sitúa en disposición sinclinal con H3, y por el mismo razonamiento C4 se encuentra sinclinal a H2 (valor $^3J(\text{C4},\text{H2})$ pequeño). Las constantes $^2J(\text{C2},\text{H3})$ y $^2J(\text{C3},\text{H2})$ presentan valores cercanos a cero, lo que sugiere que los átomos electronegativos unidos a C2 y C3 se encuentran antiperiplanares a H3 y H2 respectivamente. La etiqueta que se observa, MSSSS, no corresponde con ninguna de las mencionadas en las figuras 98 ó 99, ya que sorprendentemente el primer valor $^3J(\text{H2},\text{H3})$ es mayor de lo esperado para una etiqueta SSSSS. Por ello, se decidió hacer un experimento a baja temperatura para observar si la constante $^3J(\text{H2},\text{H3})$ de valor medio se hacía más pequeña. El experimento de RMN- ^1H y el HECADÉ a baja temperatura mostraron, tal como se observa en las figuras 121 y 122, que dicha constante disminuía de valor al disminuir la temperatura, mientras que las demás apenas sufrían variación. Teniendo en cuenta la nueva etiqueta obtenida (SSSSS), se puede afirmar que el conformero presente en torno al enlace C2-C3 es **I** (ver figura 98) y por tanto la configuración en torno al enlace C2-C3 es *sin*. Teniendo en cuenta que la configuración resultante coincide con la predicha experimentalmente, este resultado sería una nueva validación de la metodología de baja temperatura.

Tabla 51. Constantes de acoplamiento heteronucleares de **18A** en torno al enlace C2-C3.

3J (H, H) (Hz)	RMN- 1H t.a.	Etiqueta Sistema O-O	RMN- 1H 207 K	tendencia	Etiqueta resultante
3J (H2,H3)	+4.3	M	+3.4	s	S
nJ (C,H) (Hz)	HECADE t.a.		HECADE 207 K		
3J (C1,H3)	+1.5	S	0	s	S
3J (C4,H2)	+0.8	S	0	s	S
2J (C2,H3)	≈ 0	S	+1.0	s	S
2J (C3,H2)	≈ 0	S	0	s	S

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 4. En la tabla 52 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento heteronucleares de **18A** en torno al enlace C3-C4. La constante 3J (H3,H4) presenta un valor mediano, mientras que el valor pequeño de 3J (C2,H4) indica que C2 se encuentra sinclinal a H4. 3J (C5,H3) y 2J (C3,H4) presentan valores medianos. Si 3J (C7,H3) se considera pequeña, la etiqueta resultante (MSMSM), se correspondería con un sistema Murata (equilibrio **X-XI** en la figura 99), por lo que la configuración en torno al enlace C3-C4 sería *anti*. Para confirmar que la configuración asignada es correcta, se aprovechó el HECADE a 207 K realizado para resolver el enlace C2-C3 para comprobar cuál es la tendencia que siguen los valores medianos. En este experimento, las constantes 3J (H3,H4) y 3J (C3,H4) aumentan de valor, mientras que 3J (C5,H3) y 3J (C7,H3) disminuyen, por lo que la nueva etiqueta, LSSSL, correspondería al conformero **X** de configuración *anti*, que coincide con la asignación propuesta anteriormente y con la configuración ya conocida para el compuesto.

Tabla 52. Constantes de acoplamiento heteronucleares de **18A** en torno al enlace C3-C4.

3J (H,H) (Hz)	RMN- 1H t.a.	Etiqueta Sistema O-C	RMN- 1H 207 K	tendencia	Etiqueta resultante
3J (H3,H4)	+7.5	M	+8.9	l	L
nJ (C,H) (Hz)	HECADE t.a.		HECADE 207 K		
3J (C2,H4)	n.o.	-	0	s	S
3J (C5,H3)	+3.8	M	+3.0	s	S
3J (C7,H3)	+2.6	S-(M)	+1.0	s	S
2J (C3,H4)	-4.6	M-(L)	-6.0	l	L

n.o. no se observa el acoplamiento.

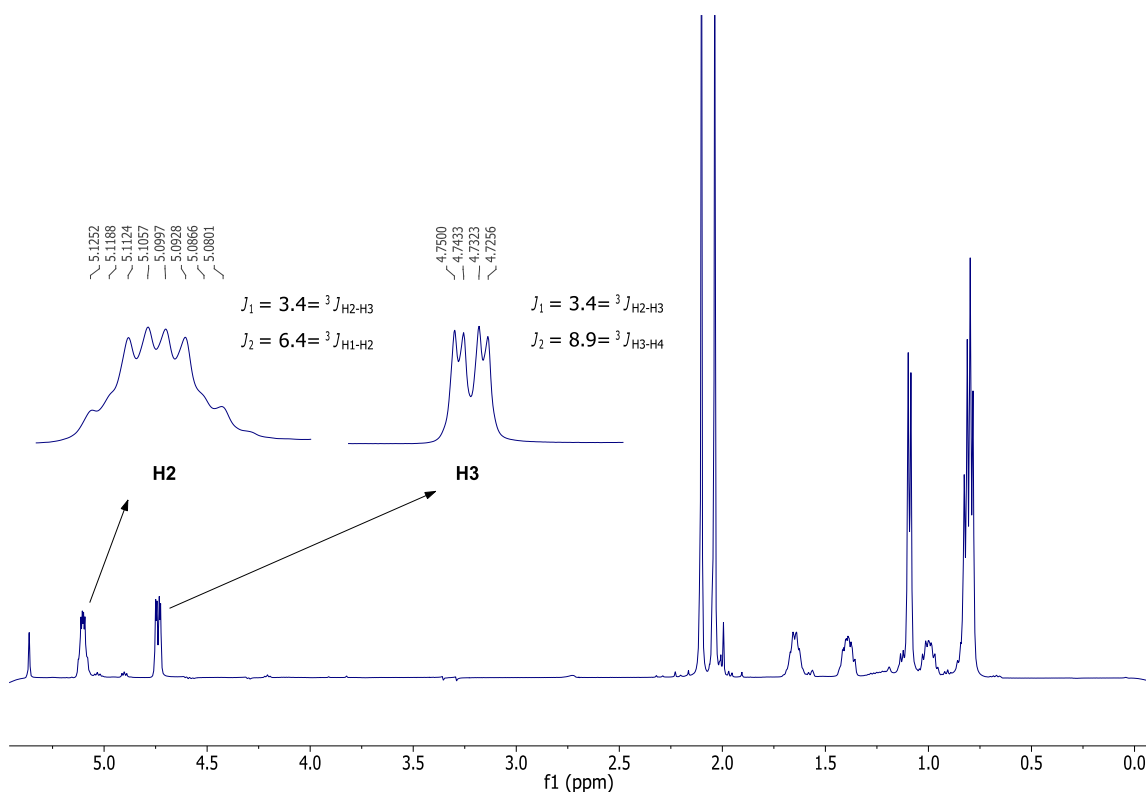


Figura 121. Espectro de RMN-¹H de **18A** en CD₂Cl₂ a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H2 y H3, a 207 K.

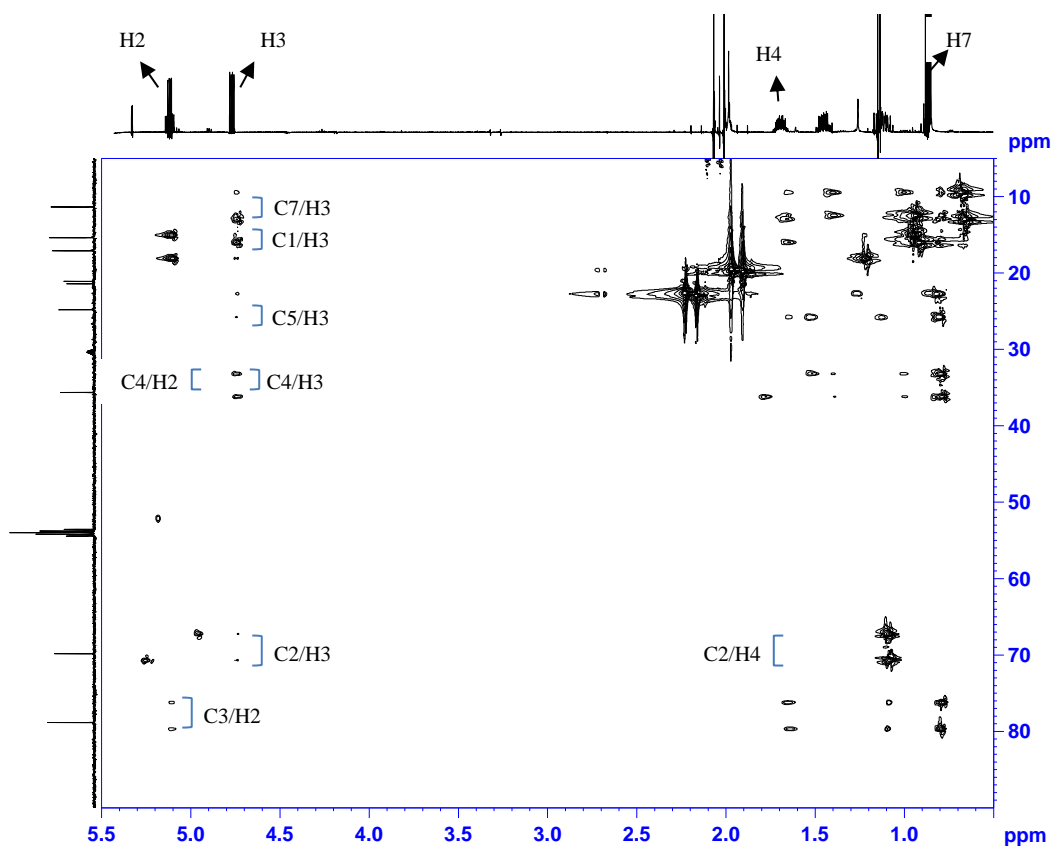
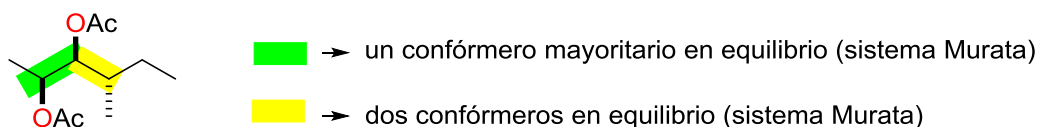


Figura 122. HECADE de **18A** en CD₂Cl₂ a 500 MHz (*J*-scale 3), a 207 K.

Por tanto, la configuración relativa resultante 2,3-*sin*/3,4-*anti* coincide con la predicha por síntesis para **18A** (ver figura 123):



18A

sin/anti

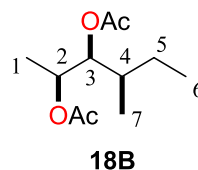
Figura 123. Configuraciones relativas obtenidas para **18A** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.3.3.2.f) Compuesto 18B

Para el compuesto **18B** se obtuvieron los siguientes datos espectroscópicos (ver tabla 53):

Tabla 53. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125 MHz) en CD_2Cl_2 de **18B**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	17.0	1.17 d
2	70.5	5.08 m
3	77.7	4.90 dd
4	35.9	1.62 m
5	26.7	H_{Sl} 1.36 m
		H_{Sh} 1.15 m
6	11.7	0.89 m
7 (Me)	14.0	0.89 m
Ac (O)	170.9, 170.6, 21.4, 21.1	2.04, 1.99 s



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Las constantes de acoplamiento homonucleares de **18B** se obtuvieron del espectro de RMN ^1H , en donde H2 aparece como un multiplete (no se pudo resolver su multiplicidad) y H3 como un doble doblete (ver figura 124):

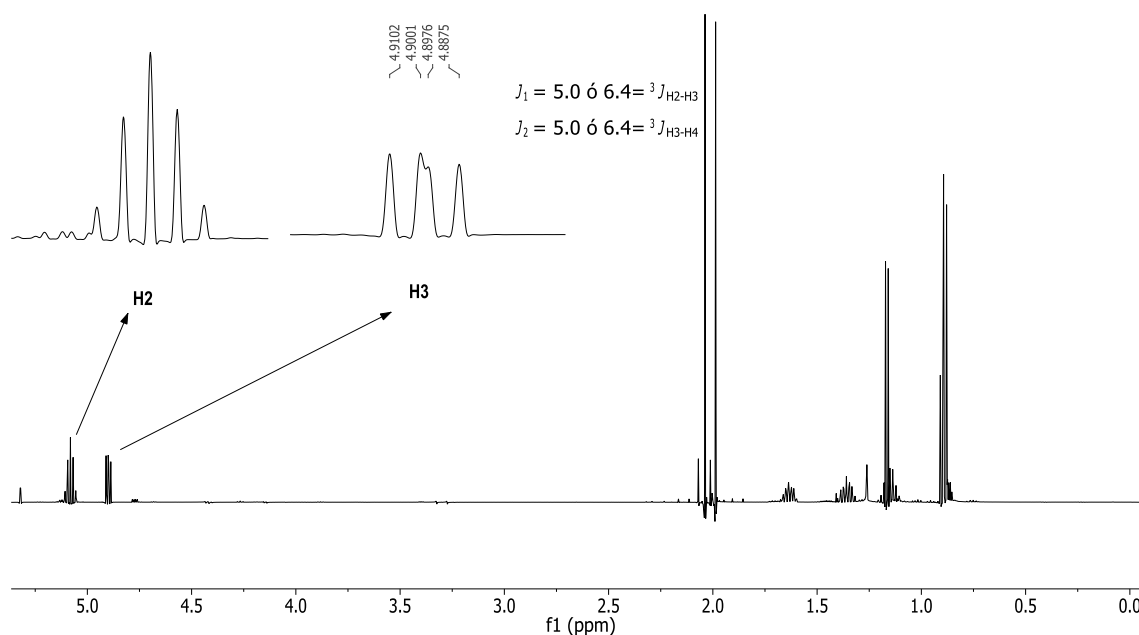


Figura 124. Espectro de RMN- ^1H de **18B** en CD_2Cl_2 a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H2 y H3, a 298K.

Para resolver la multiplicidad de H2 y asignar correctamente $^3J(\text{H2},\text{H3})$ y $^3J(\text{H3},\text{H4})$ se realizó una simulación de un sistema de espín “AXY”, en la que se representó el sistema H1/H2/H3 (suponiendo que H3 no se acopla con H4) empleando el módulo de simulación de espín del programa Mestrenova⁵³ (ver figura 125):

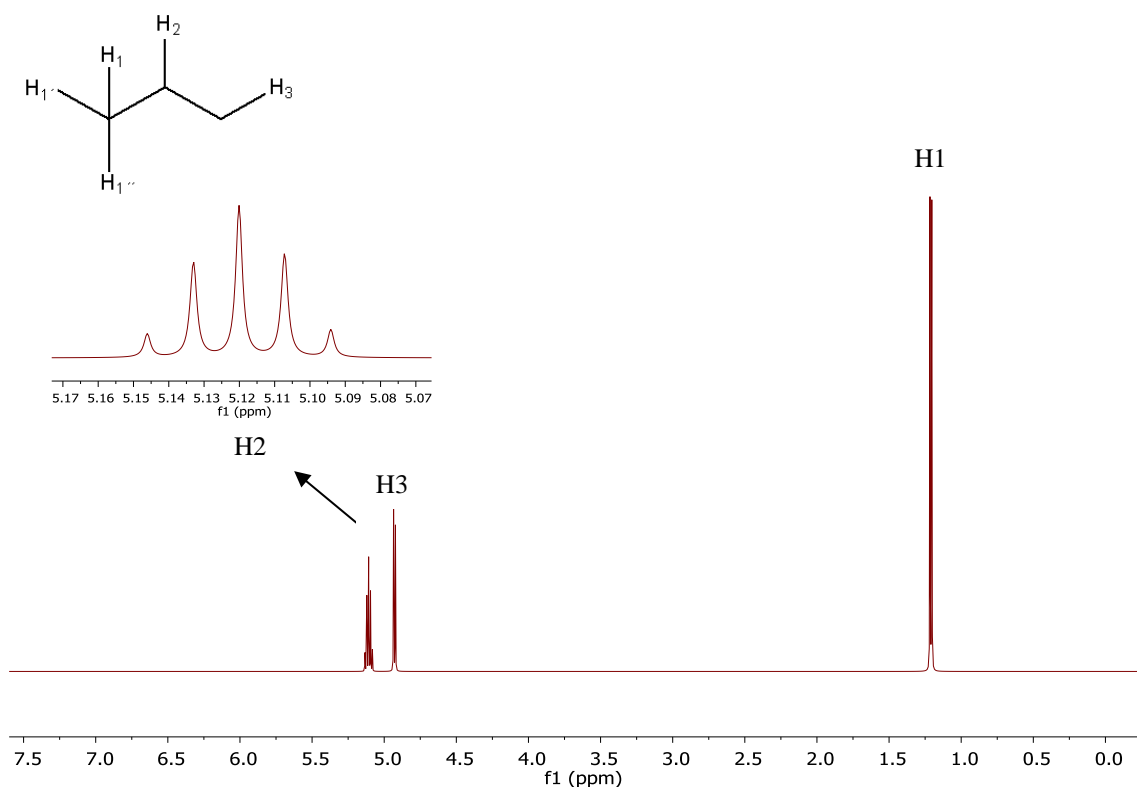


Figura 125. Simulación de un sistema de espín para representar el sistema H1/H2/H3 de **18B**.

Como se puede ver en la figura 125, la simulación del sistema de espín con las constantes de acoplamiento obtenidas para H1, H2 y H3 del espectro experimental, se obtiene una señal a 5.12 ppm con el mismo aspecto para H2, confirmando que la simulación realizada se ajusta al espectro experimental. De dicha simulación se extraen las constantes de acoplamiento homonucleares, donde $^3J(\text{H2,H3})$ es 6.4 Hz, por lo tanto $^3J(\text{H3,H4})$ es 5.0 Hz.

Del experimento HECADE se obtuvieron las constantes de acoplamiento heteronucleares de **18B** (ver figura 126):

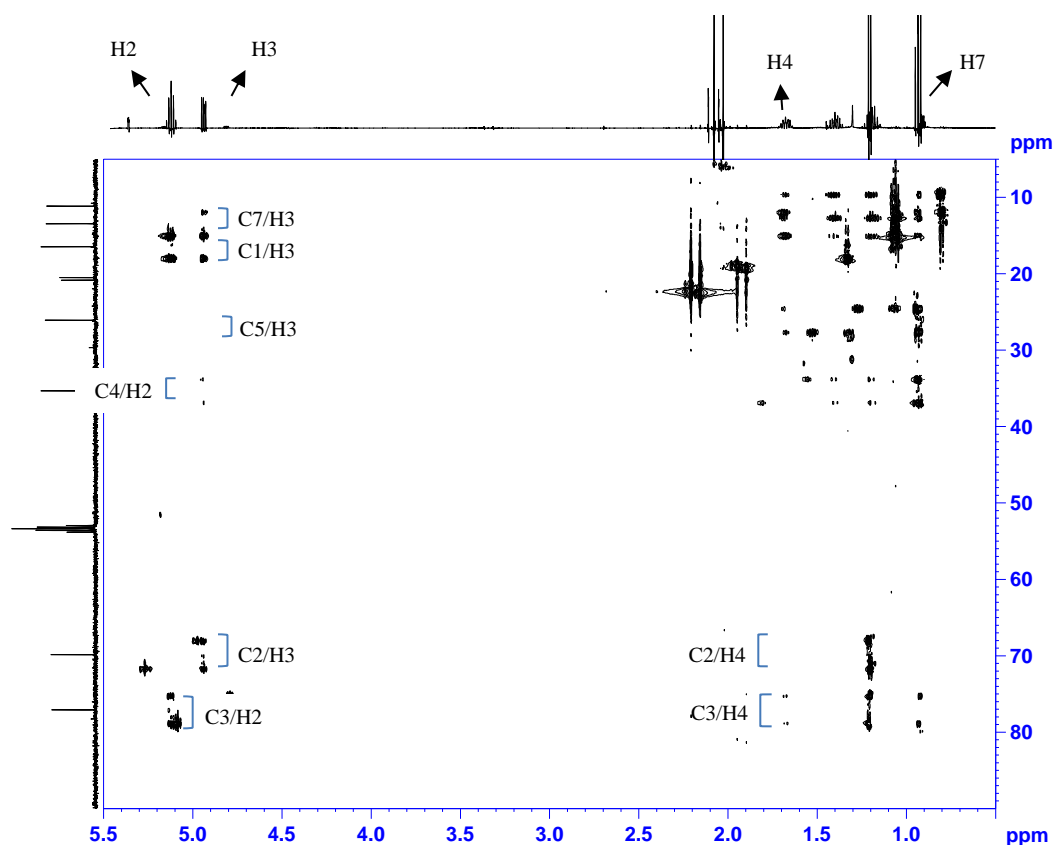


Figura 126. HECADE de **18B** en CD_2Cl_2 a 500 MHz (J -scale 3) y a 298 K.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 3. Los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **18B** en torno al enlace C2-C3 se presentan en la tabla 54. La constante $^3J(\text{H2,H3})$ presenta un valor mediano. El valor pequeño de $^3J(\text{C1,H3})$ indica que C1 se encuentra sinclinal a H3, y por el mismo razonamiento C4 se encuentra también sinclinal a H2 (valor $^3J(\text{C4,H2})$ pequeño). $^2J(\text{C2,H3})$ y $^2J(\text{C3,H2})$ presentan valores medianos. Teniendo en cuenta la etiqueta obtenida (MSSMM, ver figura 98) se puede afirmar que los valores experimentales se corresponden con un equilibrio **I-III** (sistema Murata) y por tanto la configuración presente en torno al enlace C2-C3 es *sin*.

Tabla 54. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **18B** en torno al enlace C2-C3.

$^3J(\text{H,H})$ (Hz)	RMN- ^1H t.a.	Etiqueta Sistema O-O
$^3J(\text{H2,H3})$	+6.4	M
$^nJ(\text{C,H})$ (Hz)	HECADE t.a.	
$^3J(\text{C1,H3})$	+1.5	S
$^3J(\text{C4,H2})$	+1.1	S
$^2J(\text{C2,H3})$	-1.5	M
$^2J(\text{C3,H2})$	-1.4	M

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 4. En la tabla 55 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento heteronucleares de **18B** en torno al enlace C3-C4. Las constantes $^3J(\text{H3,H4})$ y $^3J(\text{C7,H3})$ presentan valores medianos. El valor pequeño de $^3J(\text{C2,H4})$ indica que C2 se encuentra sinclinal a H4, y por el mismo razonamiento C5 se encuentra también sinclinal a H3 (valor $^3J(\text{C5,H3})$ pequeño). Si se considera $^2J(\text{C3,H4})$ (S-M) como mediano y teniendo en cuenta la etiqueta obtenida (MSSMM, ver figura 99) se puede afirmar que se trata de un equilibrio **VII-IX** (sistema Murata), por tanto la configuración presente en torno al enlace C3-C4 es *sin*.

Tabla 55. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **18B** para el enlace C3-C4.

$^3J(\text{H,H})$ (Hz)	RMN- ^1H t.a.	Etiqueta Sistema O-C
$^3J(\text{H3,H4})$	+5.0	M
$^nJ(\text{C,H})$ (Hz)	HECADE t.a. J-scale 1	
$^3J(\text{C2,H4})$	+2.0	S
$^3J(\text{C5,H3})$	+2.4	S
$^3J(\text{C7,H3})$	+5.3	M
$^2J(\text{C3,H4})$	-2.4	(S)-M

Por tanto, la configuración relativa resultante 2,3-*sin*/3,4-*sin* coincide con la predicha por síntesis para **18B** (ver figura 127):

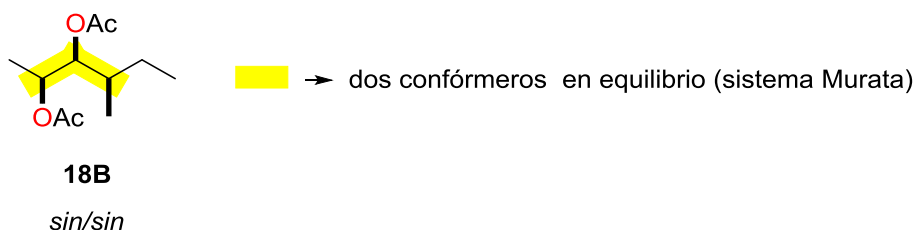


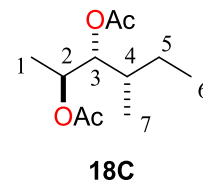
Figura 127. Configuraciones relativas obtenidas para **18B** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.3.3.2.g) Compuesto **18C**

En la tabla 56 se recogen los datos espectroscópicos obtenidos para el compuesto **18C**:

Tabla 56. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125 MHz) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ de **18C**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	14.6	1.15 d
2	68.6	4.99 qd
3	75.5	4.87 dd
4	34.4	1.64 m
5	25.3	H _{5l} 1.35 m H _{5h} 1.18 m
6	10.6	0.88 t
7 (Me)	14.1	0.83 d
Ac (O)	170.0, 169.6, 20.7, 20.4	2.06, 1.96 s



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Del espectro de RMN ^1H , se obtuvieron las constantes de acoplamiento homonucleares de **18C**, donde H2 aparece como un cuartete de dobletes y H3 como un doble doblete (ver figura 128):

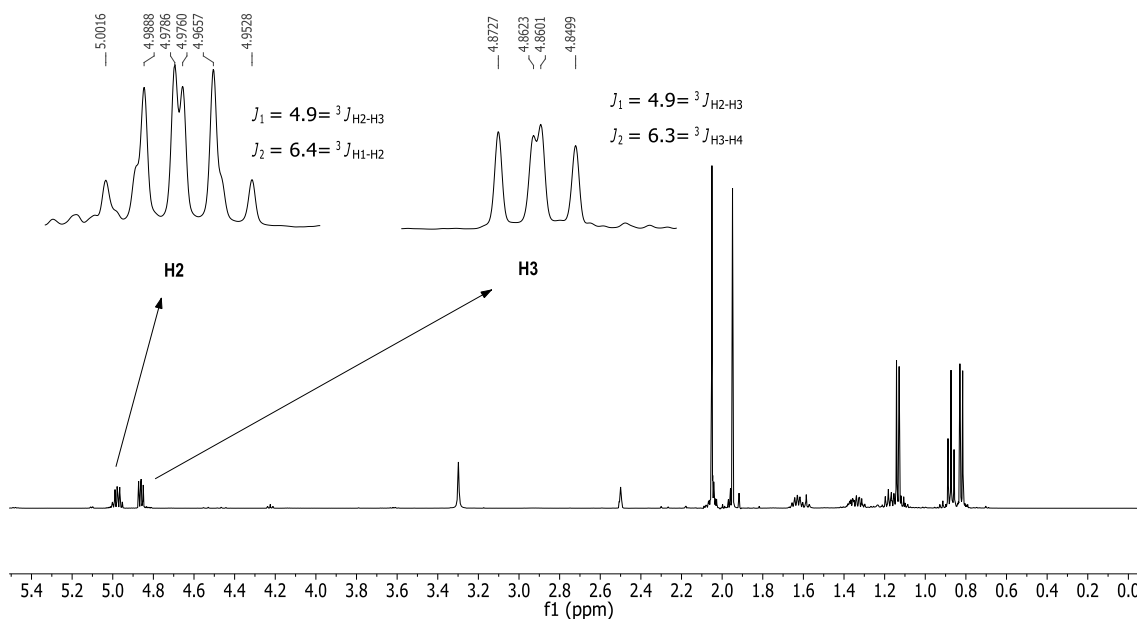


Figura 128. Espectro de RMN- ^1H de **18C** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H2 y H3.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **18C** se obtuvieron del experimento HECAD (ver figura 129):

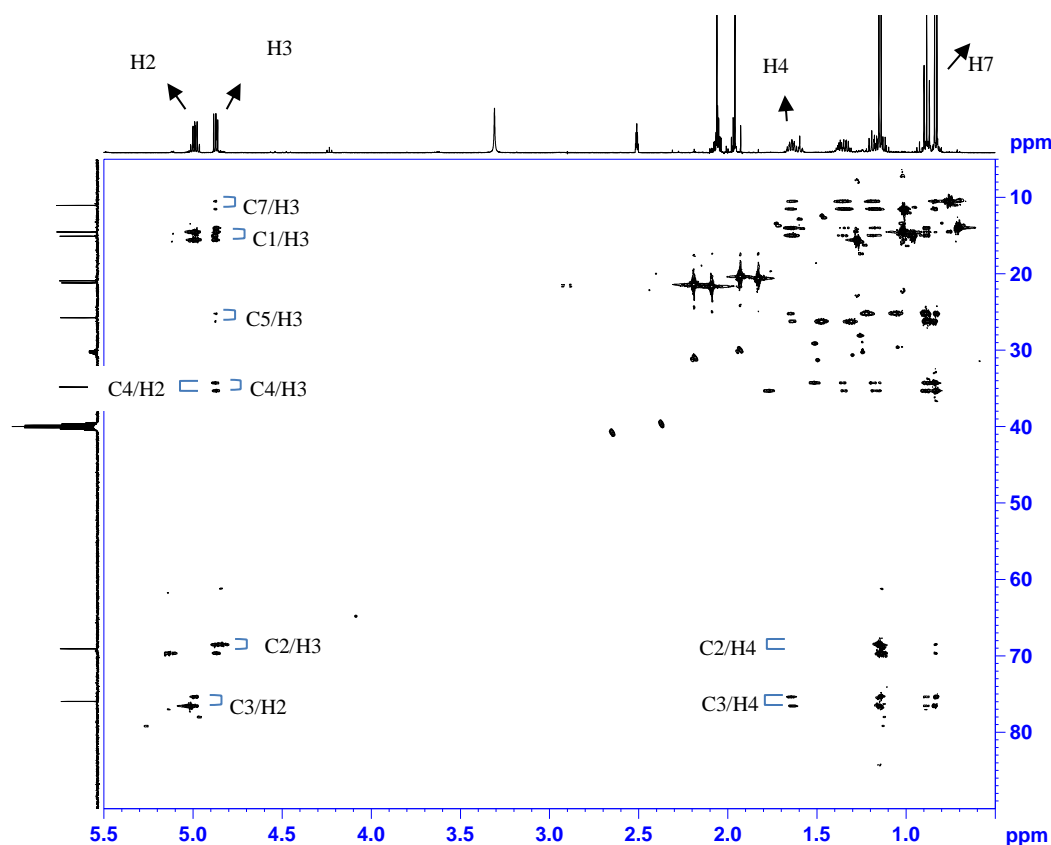


Figura 129. HECADÉ de **18C** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz (J -scale 1), a 298 K.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 3. En la tabla 57 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento de **18C** en torno al enlace C2-C3. La constante $^3J(\text{H2},\text{H3})$ presenta un valor mediano. El valor pequeño de $^3J(\text{C4},\text{H2})$ indica que C4 se encuentra sinclinal a H2. $^3J(\text{C1},\text{H3})$ y $^2J(\text{C3},\text{H2})$ presentan valores medianos. $^2J(\text{C2},\text{H3})$ presenta un valor grande, lo que indica que el átomo electronegativo unido a C2 (O) se sitúa sinclinal a H3. Teniendo en cuenta la etiqueta obtenida (MMSLM, ver figura 98) se puede afirmar que los valores experimentales se corresponden con un sistema Murata (equilibrio **IV-VI**), por lo que la configuración en torno al enlace C2-C3 es *anti*.

Tabla 57. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **18C** en torno al enlace C2-C3.

$^3J(\text{H},\text{H})$ (Hz)	RMN- ^1H t.a.	Etiqueta Sistema O-O
$^3J(\text{H2},\text{H3})$	+4.9	M
$^nJ(\text{C},\text{H})$ (Hz)	HECADE t.a.	
$^3J(\text{C1},\text{H3})$	+3.7	M
$^3J(\text{C4},\text{H2})$	+1.8	S
$^2J(\text{C2},\text{H3})$	-4.7	L
$^2J(\text{C3},\text{H2})$	≈ 0	M

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 4. Los valores de las constantes de acoplamiento de **18C** en torno al enlace C3-C4 se recogen en la tabla 58. La constante $^3J(\text{H3},\text{H4})$ presenta un valor mediano. El valor pequeño de $^3J(\text{C5},\text{H3})$ indica que C5 se encuentra sinclinal a H3, mientras que $^3J(\text{C7},\text{H3})$ y $^2J(\text{C4},\text{H3})$ presentan valores medianos. Si se considera $^3J(\text{C2},\text{H4})$, que se encuentra en la frontera de 1Hz, como valor pequeño, se obtiene la etiqueta MSSMM, que se corresponde con un sistema Murata (equilibrio **VII-IX** en la figura 99) y por tanto la configuración presente en torno al enlace C3-C4 es *sin*.

Tabla 58. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **18C** en torno al enlace C3-C4.

$^3J(\text{H},\text{H})$ (Hz)	RMN- ^1H t.a.	Etiqueta Sistema O-C
$^3J(\text{H3},\text{H4})$	+6.3	M
$^nJ(\text{C},\text{H})$ (Hz)	HECADE t.a.	
$^3J(\text{C2},\text{H4})$	+2.7	S-(M)
$^3J(\text{C5},\text{H3})$	+1.9	S
$^3J(\text{C7},\text{H3})$	+4.2	M
$^2J(\text{C4},\text{H3})$	-3.2	M

Por tanto, la configuración relativa resultante 2,3-*anti*/3,4-*sin* coincide con la predicha por síntesis para **18C** (ver figura 130):

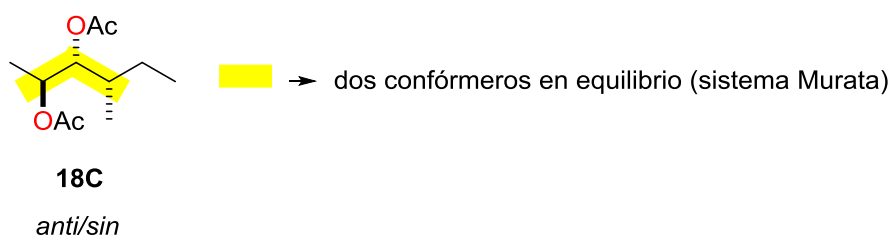


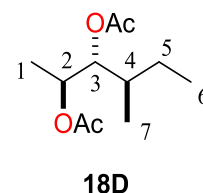
Figura 130. Configuraciones relativas obtenidas para **18C** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.3.3.2.h) Compuesto **18D**

En la tabla 59 se recogen los datos espectroscópicos obtenidos para el compuesto **18D**:

Tabla 59. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H (500MHz) y ^{13}C (125MHz) en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ de **18D**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	13.5	1.15 d
2	69.0	5.01 qd
3	76.0	4.83 dd
4	34.6	1.59 m
5	24.3	H _{5l} 1.43 ddd H _{5h} 1.05 m
6	10.4	0.82 t
7 (Me)	14.6	0.88 d
Ac (O)	170.0, 169.5, 20.8, 20.5	2.06, 1.93 s



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Las constantes de acoplamiento homonucleares de **18D** se obtuvieron del espectro de RMN ^1H , en donde H2 aparece como un cuartete de dobletes y H3 como un doble doblete (ver figura 131).

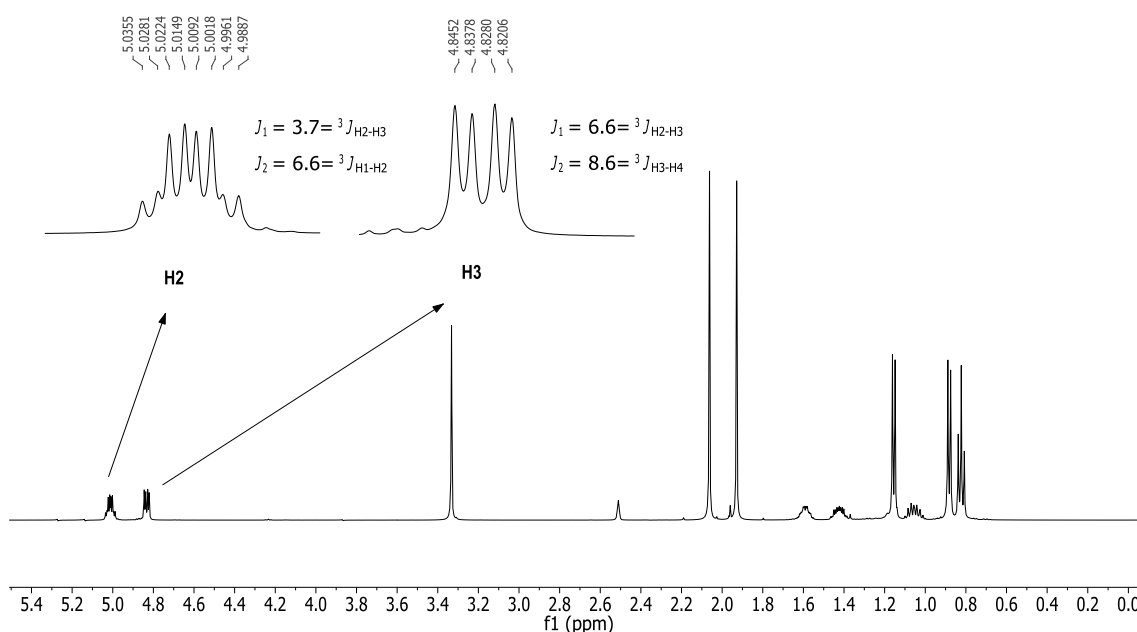


Figura 131. Espectro de RMN- ^1H de **18D** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H2 y H3, a 298K.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **18D** se obtuvieron de los experimentos HECAD E J -scale 1 y J -scale 5 (ver figuras 132 y 133):

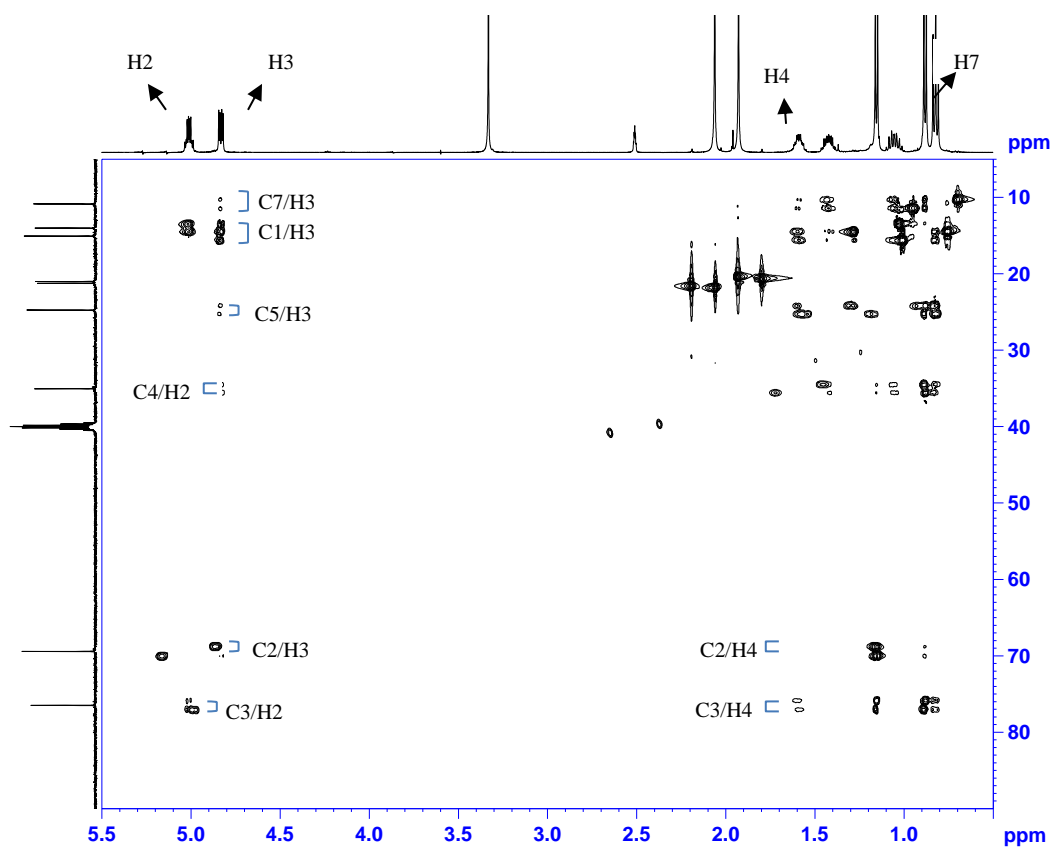


Figura 132. HECADE de **18D** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500MHz (J -scale 1) y 298 K.

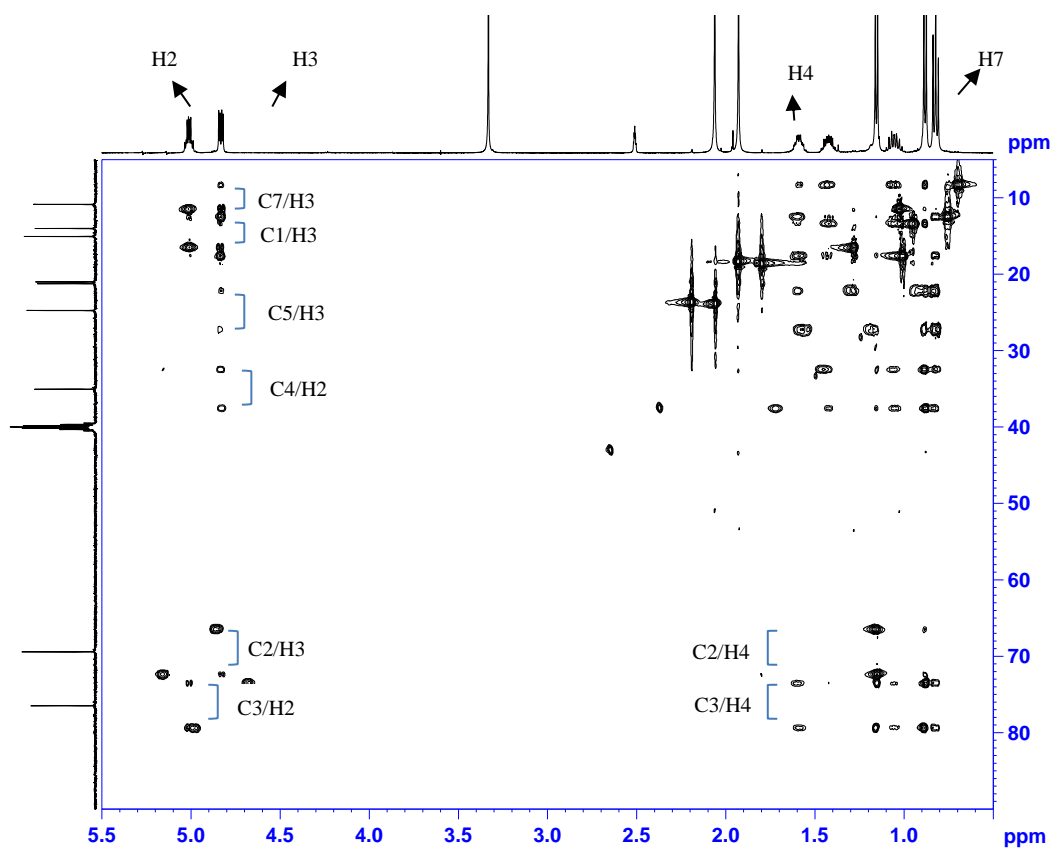


Figura 133. HECADE de **18D** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500MHz (J -scale 5) y 298 K.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 3. En la tabla 60 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **18D** en torno al enlace C2-C3. La constante $^3J(\text{H2,H3})$ presenta un valor mediano, al igual que $^3J(\text{C1,H3})$, mientras que el valor pequeño de $^3J(\text{C4,H2})$ indica que C4 se encuentra sinclinal a H2. Desgraciadamente no se pudo obtener el valor del acoplamiento para $^2J(\text{C2,H3})$. Si se considera $^2J(\text{C3,H2})$ (S-M) como mediana, y teniendo en cuenta la etiqueta obtenida (MMS-M) se puede afirmar que los valores experimentales se corresponden con un sistema Murata (equilibrio **IV-VI**), por lo que la configuración en torno al enlace C2-C3 debe ser *anti*.

Tabla 60. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **18D** en torno al enlace C2-C3.

$^3J(\text{H,H})$ (Hz)	RMN- ^1H t.a.		Etiqueta Sistema O-O
$^3J(\text{H2,H3})$	+3.7		M
$^nJ(\text{C,H})$ (Hz)	HECADE t.a. J-scale 1	HECADE t.a. J-scale 5	
$^3J(\text{C1,H3})$	n.l.	+3.9	M
$^3J(\text{C4,H2})$	+0.9	+0.6	S
$^2J(\text{C2,H3})$	n.o.	n.l.	-
$^2J(\text{C3,H2})$	0	0	(S)-M

n.o. no se observa acoplamiento. n.l. no se pudo extraer el valor de la constante el acoplamiento.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 4. En la tabla 61 se recogen estos valores para el enlace C3-C4 de **18D**. La constante homonuclear $^3J(\text{H3,H4})$ presenta un valor grande, por lo que H3 se encuentra antiperiplanar a H4. Los valores pequeños de $^3J(\text{C2,H4})$, $^3J(\text{C5,H3})$ y $^3J(\text{C7,H3})$ sugieren que C2 se encuentra sinclinal a H4, y C3 y C7 sinclinal a H5. El valor grande de $^2J(\text{C3,H4})$ sugiere que el átomo electronegativo unido a C3 (O) se sitúa sinclinal a H3. Teniendo en cuenta la etiqueta obtenida (LSSSL), no se puede distinguir entre las configuraciones *anti* y *sin*, ya que las etiquetas para **IX** y **X** son indistinguibles (*sistema no Murata*, etiquetas de color rosa). Tal como se hizo para los compuestos **16B** y **16C**, se realizó un espectro de ^1H y un HECADE a alta temperatura para observar qué otro conformero aparece en equilibrio (ver figuras 134 y 135). Al aumentar la temperatura, $^3J(\text{H3,H4})$ y $^3J(\text{C5,H3})$ disminuyeron de valor, mientras que $^3J(\text{C2,H4})$, $^3J(\text{C7,H3})$ y $^2J(\text{C3,H4})$ aumentaron su valor. Se obtiene como resultado una nueva etiqueta (MMSML), que sugiere la aparición del conformero **XII**, por lo que la configuración relativa presente en torno al enlace C3-C4 es *anti*.

Tabla 61. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **18D** en torno al enlace C3-C4.

3J (H,H) (Hz)	RMN- 1H t.a.		Etiqueta Sistema O-C	RMN- 1H	tendencia	Etiqueta resultante
3J (H3,H4)	+8.6		L	+7.9	s	M
nJ (C,H) (Hz)	HECADE t.a. J-scale 1	HECADE t.a. J-scale 5		HECADE 360K J-scale 1		
3J (C2,H4)	n.l.	0	S	+2.2	l	M
3J (C5,H3)	+3.9	+4.0	S	+3.3	s	S
3J (C7,H3)	+0.9	+0.8	S	+1.3	l	M
2J (C3,H4)	-5.7	-5.6	L	-5.8	l	L

n.l. no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

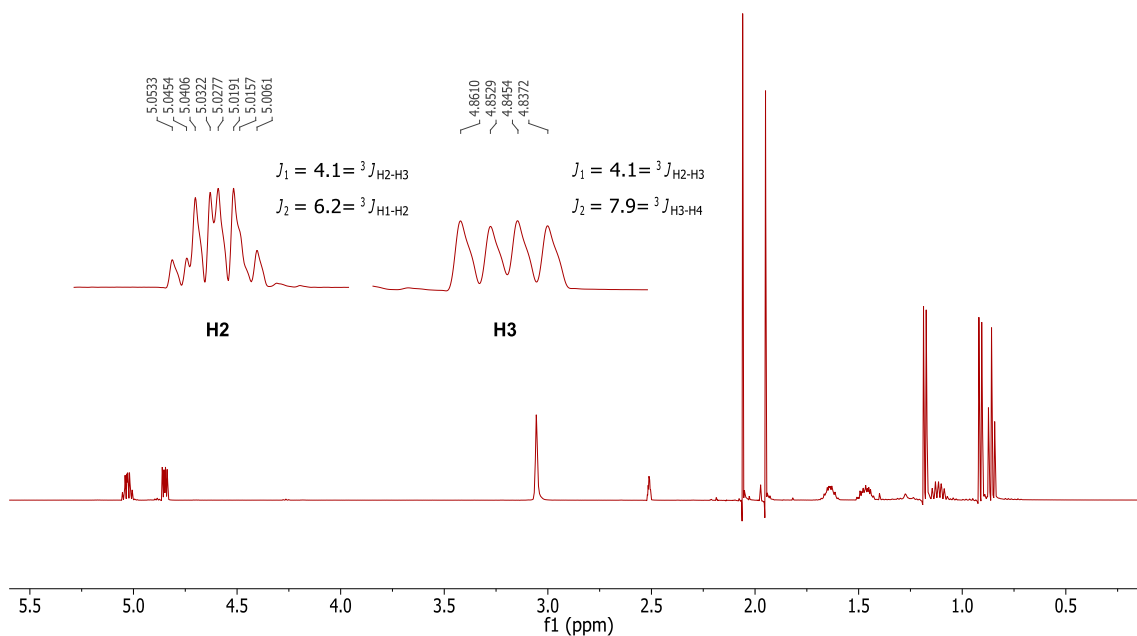


Figura 134. Espectro de RMN- 1H de **18D** en $(CD_3)_2SO$ a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H2 y H3, a 360 K.

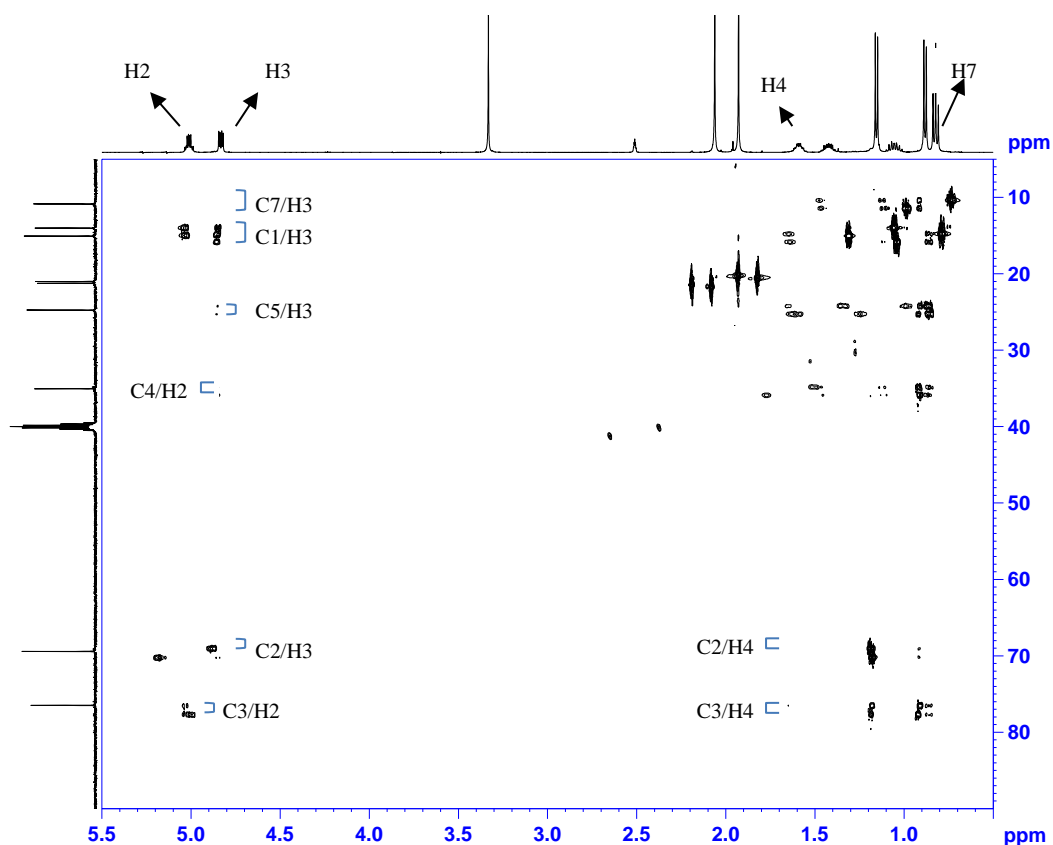


Figura 135. HECADE de **18D** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 500 MHz (J -scale 1), a 360 K.

Por tanto, la configuración relativa resultante 2,3-*anti*/3,4-*anti* coincide con la predicha por síntesis para **18D** (ver figura 136):

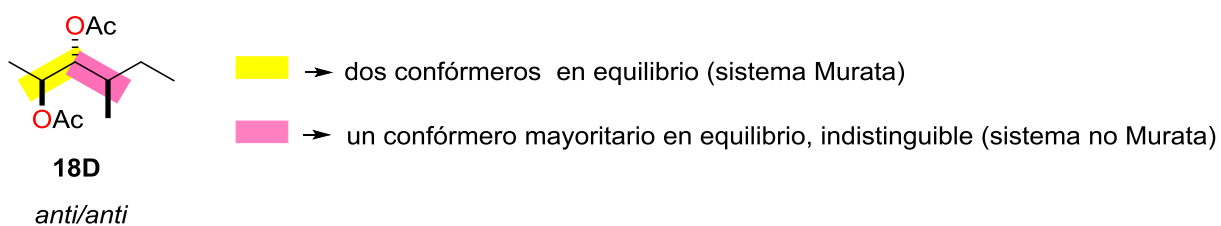


Figura 136. Configuraciones relativas obtenidas para **18D** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.3.3.3. Resultados

Del estudio de estos 8 compuestos y el análisis de los 16 sistemas C-C presentes, se ha llegado a los siguientes resultados (ver figura 137):

- Se han observado 12 *sistemas Murata* con equilibrio entre dos conformeros (etiquetas amarillas), algunos de los cuales fueron confirmados por estudios a baja temperatura.
- Se ha detectado 1 *sistema Murata* con un único conformero (etiqueta verde)
- Se han identificado 3 *sistemas no Murata* (etiquetas rosas), en los que se aplicó la nueva metodología de variación de temperatura. En los 3 casos la estereoquímica relativa deducida mediante la realización de medidas a alta temperatura coincide con la estereoquímica predicha experimentalmente.

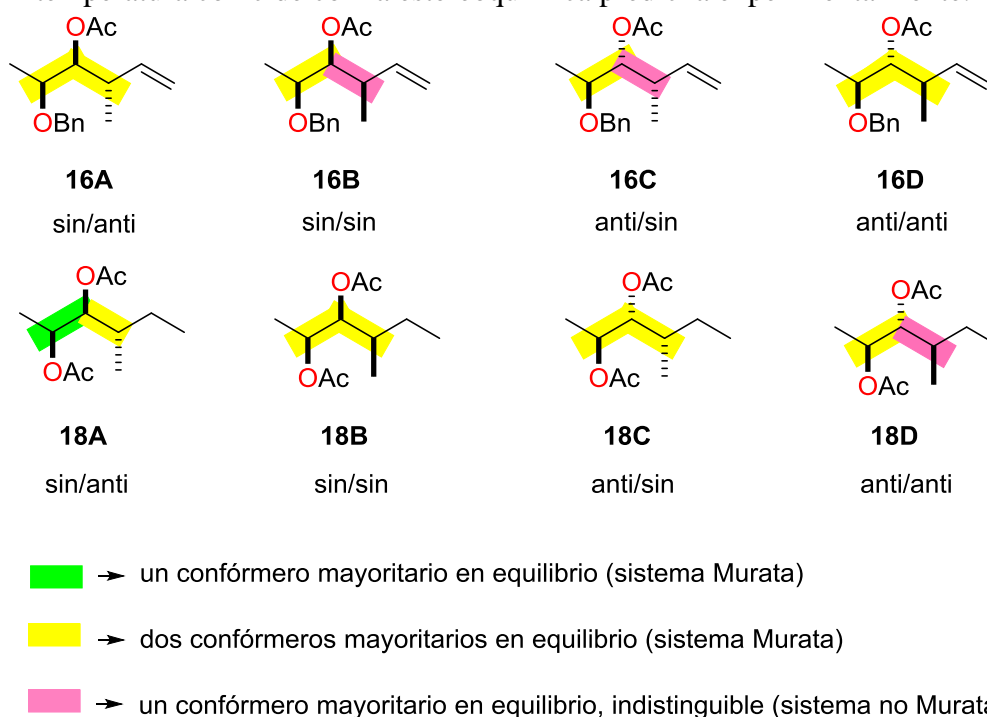


Figura 137. Configuraciones relativas obtenidas para los compuestos **16A-D**, **18A-D** y tipo de sistema presente en cada caso.

3.4. Modelos flexibles 1,2 y 1,3-disustituidos con átomos de nitrógeno

3.4.1. Diseño de los modelos

A partir de las representaciones genéricas de la figura 89, se plantean los siguientes compuestos para su síntesis (ver figura 138):

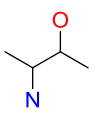
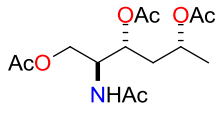
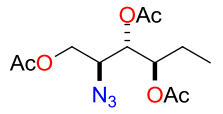
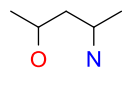
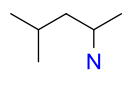
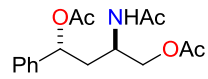
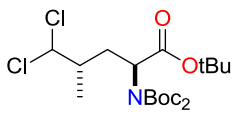
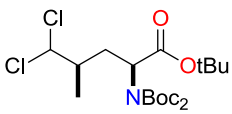
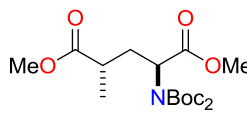
Modelos propuestos	Compuestos representativos de los modelos propuestos
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <p>N1-O2 <i>anti</i>/O2-O4 <i>sin</i></p>  </div> <div> <p>N1-O2 <i>anti</i>/O2-O3 <i>anti</i></p>  </div> </div>
 	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <p>O1-N3 <i>anti</i></p>  </div> <div> <p>N1-C3 <i>anti</i></p>  </div> <div> <p>N1-C3 <i>sin</i></p>  </div> <div> <p>N1-C3 <i>anti</i></p>  </div> </div>

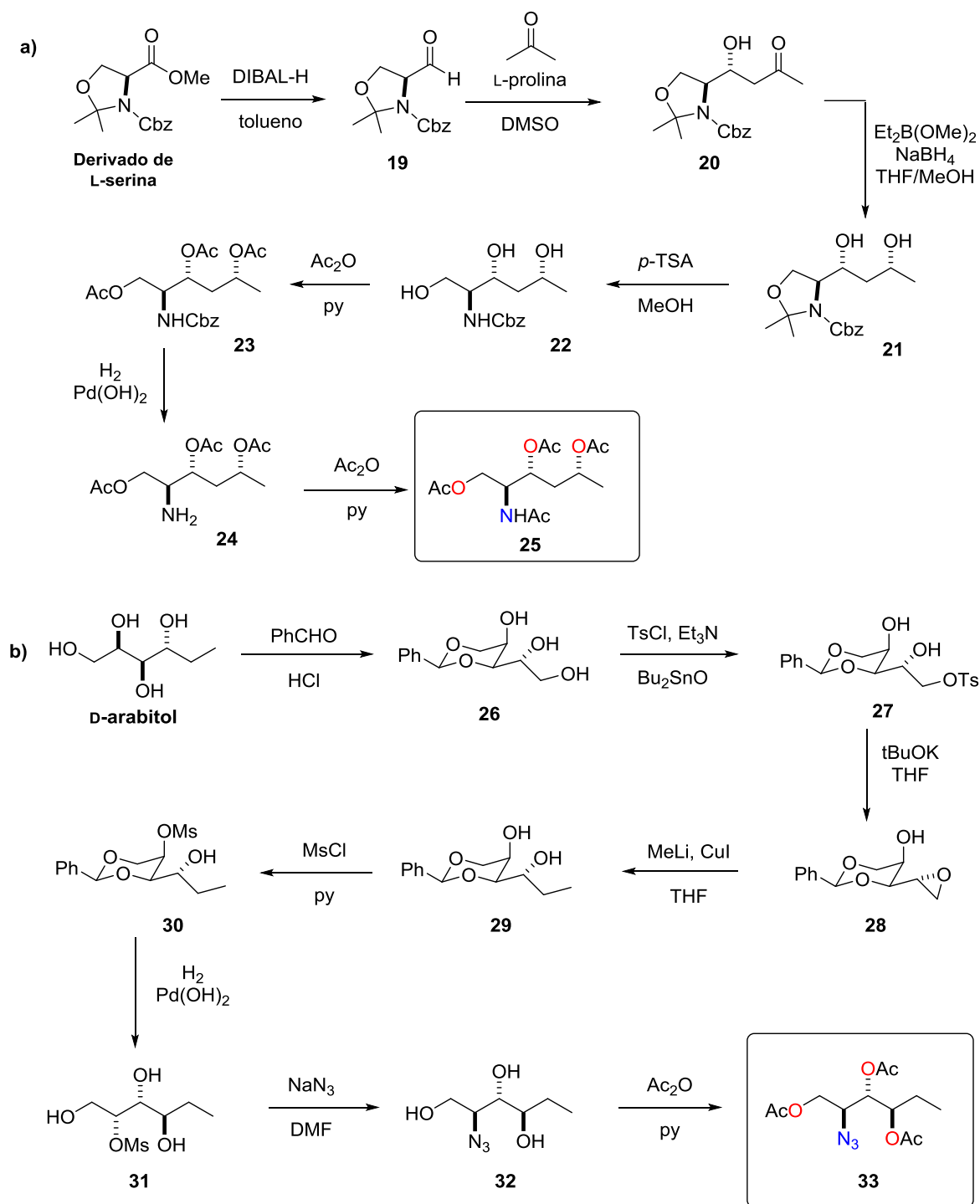
Figura 138. Modelos flexibles 1,2 y 1,3 nitrogenados y sus compuestos correspondientes propuestos para síntesis.

Como en el caso de los compuestos presentados en el apartado 3.3, se conoce la estereoquímica relativa de los compuestos sintetizados y se utilizarán para confirmar la prueba de concepto.

3.4.2. Síntesis

3.4.2.1. Síntesis de los compuestos correspondientes a los modelos N1-O2 *anti*/O2-O4 *sin* y N1-O2 *anti*/O2-O3 *anti*

Ya se disponía de estos dos compuestos, sintetizados previamente por otros miembros del grupo de investigación. No obstante se presenta un esquema a modo resumen de los pasos llevados a cabo para su obtención (ver esquema 11):



Esquema 11. Ruta sintética para la obtención de los modelos N1-O2 *anti*/O2-O4 *sin* (**25**) y N1-O2 *anti*/O2-O3 *anti* (**33**).

Para la obtención del modelo N1-O2 *anti*/O2-O4 *sin* (ver esquema 11a), el derivado protegido de la L-serina se trató con DIBAL-H en tolueno⁶⁴ para dar el aldehído **19**. La reacción de **19** con acetona en presencia de una cantidad catalítica de L-prolina⁶⁵ dio lugar a la β-hidroxicetona **20**, cuyo grupo carbonilo se redujo a alcohol

64. Marshall, J.A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581-586.

65. Kumar, I.; Rod, C.V. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2006**, *17*, 763-766.

dando lugar al diol **21**. La desprotección del grupo acetónido con ácido *p*-toluensulfónico en metanol dio lugar a triol **22**, cuyos grupos hidroxilo se protegieron como acetatos por reacción con anhídrido acético en piridina,⁴⁴ obteniéndose **23**. La hidrogenación de **23** condujo al compuesto **24**, que de nuevo por tratamiento con anhídrido acético en piridina condujo a **25**, correspondiente al modelo N1-O2 *anti*/O2-O4 *sin*.

Por otro lado, el reactivo comercial D-arabitol (ver esquema 11b) se trató con acetaldehído y ácido clorhídrico⁶⁶ para dar lugar al compuesto **26**, que por reacción con cloruro de tosilo en presencia de trietilamina y óxido de dibutilestaño condujo al compuesto **27**. El tratamiento de **27** con *terc*-butóxido potásico en tetrahidrofurano condujo al epóxido **28**. La apertura del epóxido **28** con metilitio y yoduro de cobre en tetrahidrofurano condujo al diol **29**, cuyo tratamiento con cloruro de mesilo en piridina, dando el compuesto **30**, seguido de desprotección del grupo acetónido condujo al triol **31**. El desplazamiento del grupo mesilato con azida sódica en dimetilformamida dio lugar a la azida **32**, que por tratamiento con anhídrido acético y piridina condujo al compuesto **33**, que representa al modelo N1-O2 *anti*/O2-O3 *anti*.

3.4.2.2. Síntesis del compuesto correspondiente al modelo O1-N3 *anti*

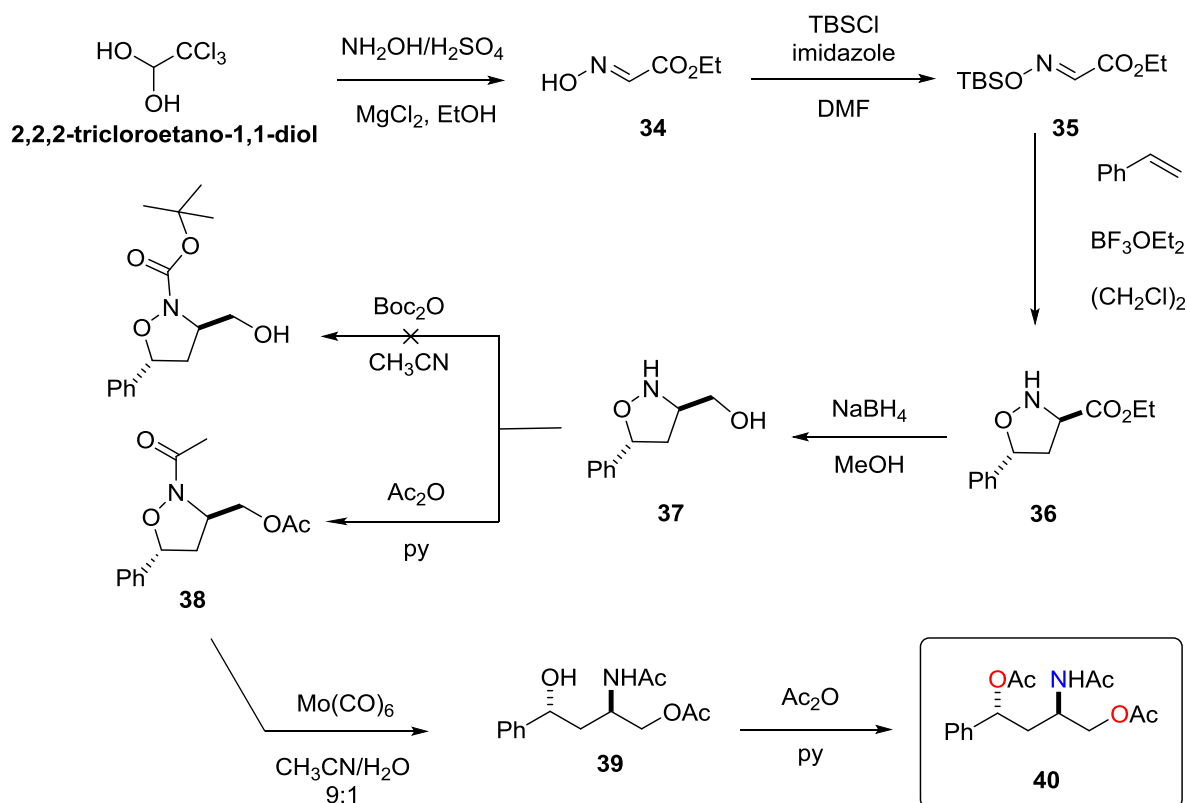
La ruta empleada para su síntesis fue la que se presenta en el esquema 12, siguiendo el procedimiento propuesto por Tamura y col.⁶⁷

El reactivo comercial 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol se trató con sulfato de hidroxilamina en presencia de cloruro de magnesio⁶⁸ para dar la oxima **34**, cuya posterior sililación⁶⁷ dio lugar a la oxima protegida **35**. La cicloadición con estireno sobre dicho compuesto condujo a la oxazolidina **36**, que por tratamiento con borohidruro sódico produjo la reducción del grupo éster a alcohol para dar el compuesto **37**. La protección del nitrógeno en **37** con dicarbonato de *di**terc*-butilo no pudo llevarse a cabo debido probablemente a la voluminosidad del grupo fenilo próximo. Por ello, como alternativa se trató la oxazolidina **37** con anhídrido acético y piridina, acetilándose la amina y el alcohol, para dar la oxazolidina **38**. La rotura del enlace N-O en **38** se llevó a cabo con molibdeno hexacarbonilo en una mezcla de acetonitrilo y agua a 90 °C, que dio lugar al compuesto **39**, que tras la acetilación del grupo hidroxilo rindió el compuesto **40**, que se corresponde con el modelo N1-O3 *anti*.

66. Murata, K.; Toba, T.; Nakanishi, K.; Takahashi, B.; Yamamura, T.; Miyake, S.; Annoura, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2398-2401.

67. Morita, N.; Fukui, K.; Irikuchi, J.; Sato, Y.; Takano, I.O.; Okamoto, I.; Ishibashi, H.; Tamura, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7164-7174.

68. Adachi, S.I.; Yamamori, T.; Hiramasa, Y. JP 1977- 50939.



Esquema 12. Ruta sintética para la obtención del modelo flexible O1-N3.

3.4.2.3. Síntesis de los compuestos correspondientes al modelo N1-C3

Ya se disponía de estos tres compuestos (ver figura 139) ya que eran intermedios de la preparación de otros compuestos llevados a cabo en el grupo de investigación. Los compuestos **41** y **43** se prepararon durante la síntesis total de la disitiazolamida⁶⁹ y el compuesto **42** se preparó como epímero del compuesto **43**.⁷⁰

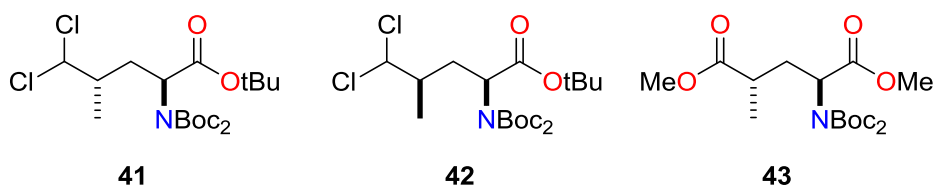


Figura 139. Compuestos correspondientes al modelo N1-C3, sintetizados previamente por nuestro grupo de investigación.

69. Ardá, A.; Soengas, R.G.; Nieto, M.I.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2175-2178.

70. Ardá, A.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3645-3651.

3.4.3. Resultados y discusión

3.4.3.1. Nomenclatura

Se emplea la misma nomenclatura que en el apartado 3.3.3.1. (ver pág. 164).

3.4.3.2. Obtención de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares y análisis configuracional

Se realizó el estudio de las constantes de acoplamiento de los siguientes compuestos (ver figura 140):

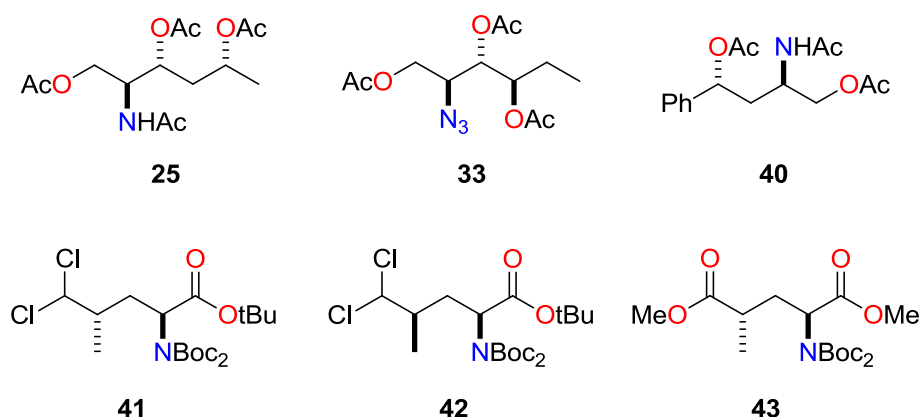


Figura 140. Compuestos sintetizados con átomos de nitrógeno en su estructura.

Como intervalo de valores para considerar si la constante de acoplamiento es pequeña (S), mediana (M) o grande (L) (siempre en valor absoluto), se emplearán los intervalos obtenidos en el capítulo 2 para los sistemas O-C, O-O (ver figura 141) y los sistemas C-C y O-N/N-O (ver figura 142) con su correspondiente franja de 1 Hz en la que el valor se considera intermedio (S-M ó M-L según cada caso):

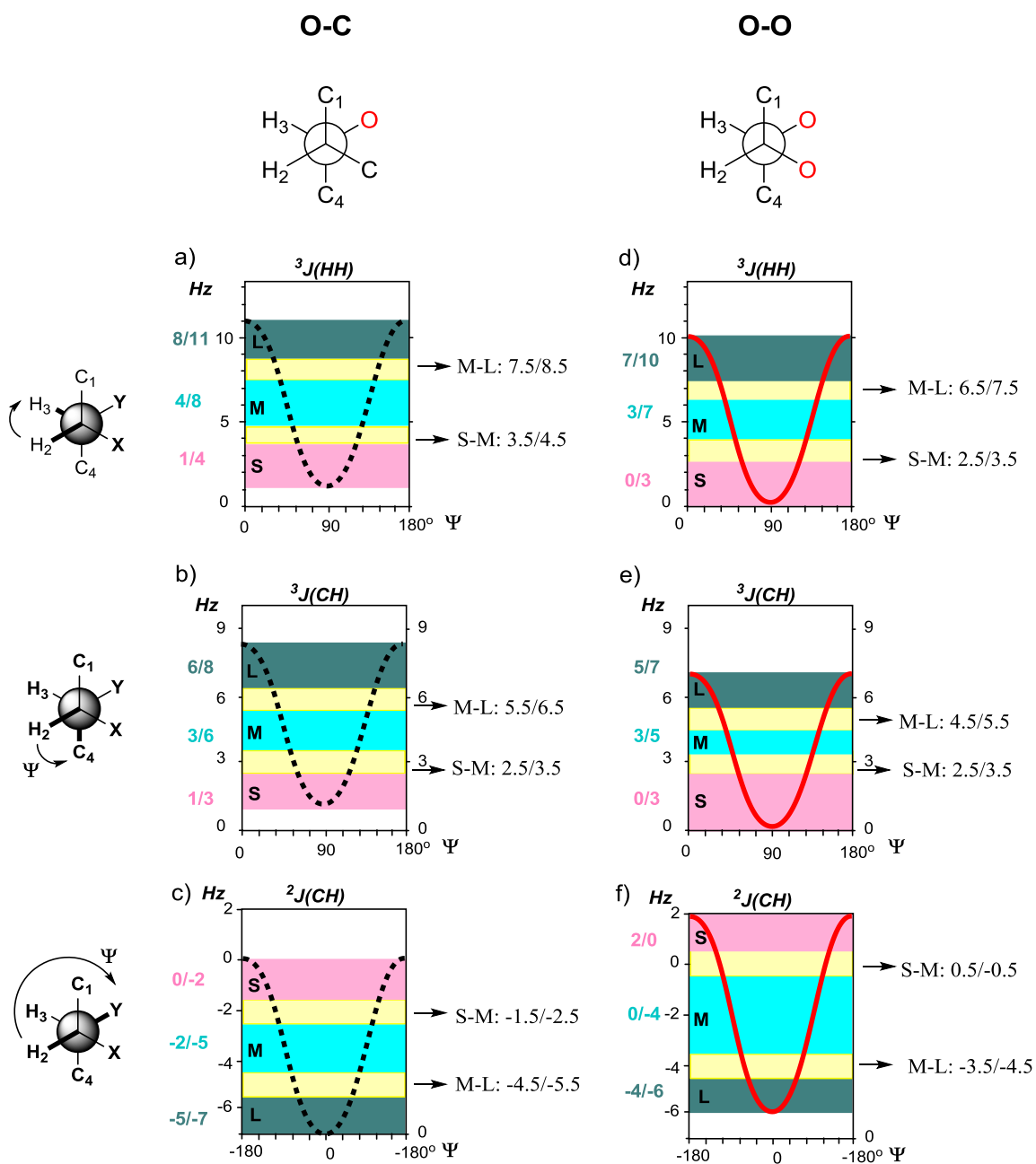


Figura 141. Rango de valores para las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares para los sistemas O-C y O-O.

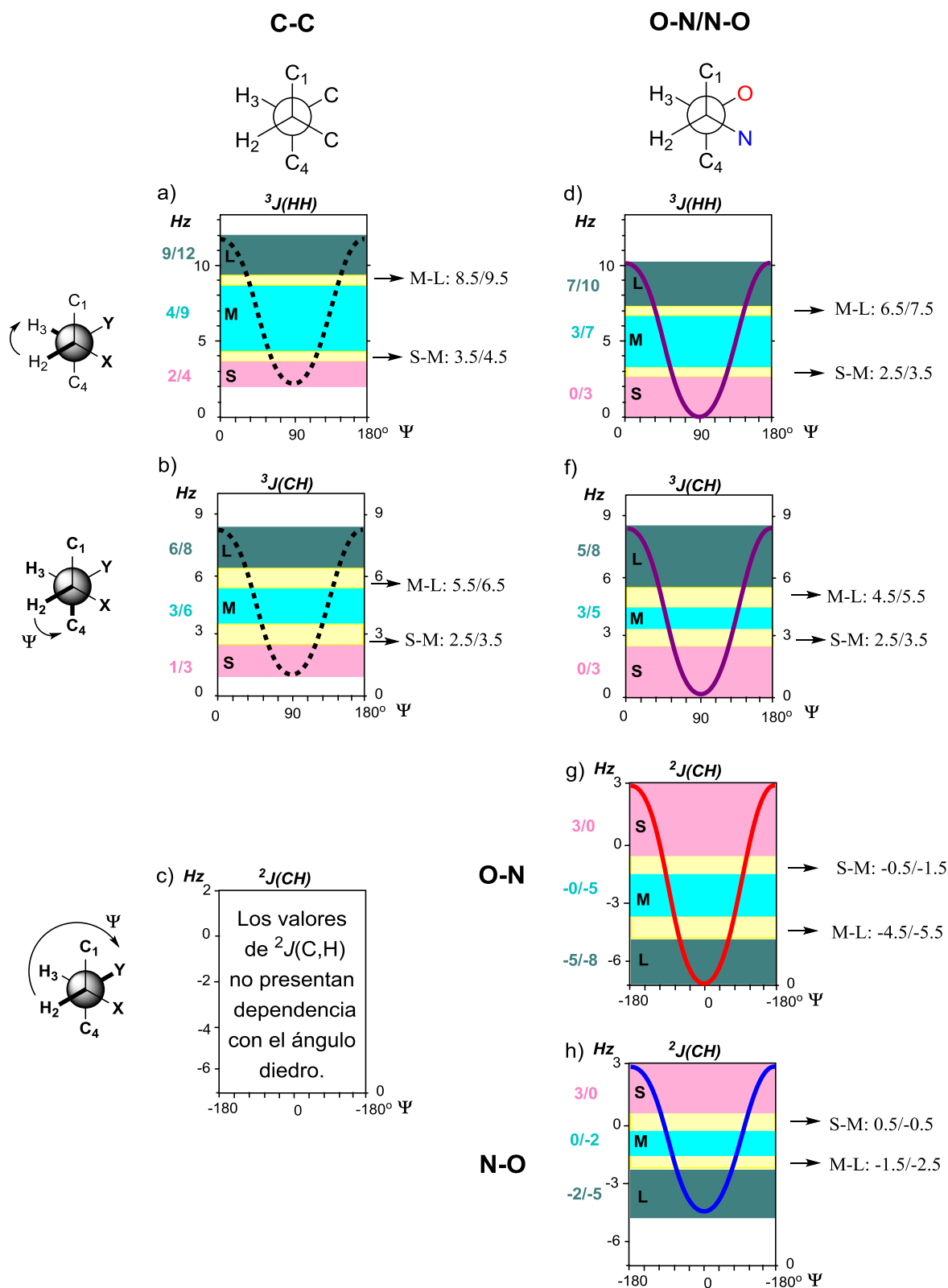


Figura 142. Curvas de $^3J(H,H)$, $^3J(C,H)$ y $^2J(C,H)$ en función del ángulo diedro para los sistemas C-C y O-N/N-O. Curva para el sistema C-C adaptada de referencia 27a. En la curva g) el carbono acoplado está unido a O, el ángulo diedro es O-C-N-C-H. En la curva h) el carbono acoplado está unido a N, el ángulo diedro es N-C-O-C-H.

Cabe destacar que para el sistema C-C, como para el sistema O-C, no se conoce el fondo de la curva (ver pág. 80). Por ello, se representa en la figura 142 como curvas discontinuas, de forma equivalente al sistema O-C de la figura 141.

Si se representa en forma de tabla de valores (ver tabla 62), se obtiene una equivalente a la tabla 12 del capítulo 2:

Tabla 62. Valores de $^3J(\text{H,H})$, $^3J(\text{C,H})$ y $^2J(\text{C,H})$ en sistemas C-C, O-C, O-O, O-N/N-O y N-N.

SISTEMA	$^3J(\text{H,H})$ (Hz)		$^3J(\text{C,H})$ (Hz)		$^2J(\text{C,H})$ (Hz)	
	grande	pequeña	grande	pequeña	pequeña	grande
C-C*	9-12	2-4	6-8	1-3	-	-
O-C*	8-11	1-4	6-8	1-3	0 a -2	-5 a -7
O-O	7-10	0-3	5-7	1-3	2 a 0	-4 a -6
O-N^a	7-10	0-3	5-8	0-3	3 a -1	-5 a -8
N-O^b	7-10	0-3	5-8	0-3	3 a 0	-2 a -5
N-N	7-10	0-3	5-7	0-3	3 a -1	-4 a -7

*Adaptadas de referencia 27a. ^aEl carbono acoplado está unido a O, el ángulo diedro es O-C-N-C-H. ^bEl carbono acoplado está unido a N, el ángulo diedro es N-C-O-C-H.

En el caso particular de la disposición relativa 1,3 hay que considerar:

- para el compuesto **25**, dos sistemas O-C separados por un grupo metileno
- para el compuesto **40**, un sistema O-C más un sistema N-C separados por un grupo metileno
- para los compuestos **41-43**, un sistema N-C más un sistema C-C.

Hay que tener en cuenta que, aunque se establecieron los intervalos para los sistemas N-O/O-N y N-N en el capítulo 2, para el sistema N-C no se dispone de una curva que defina el intervalo. Esto es debido a que, aunque se intentó realizar cálculos teóricos análogos a los del capítulo 2 sobre un sistema N-C, no se llegaron a obtener curvas de tipo Karplus. Se cree que la causa principal de que los valores calculados obtenidos para $^{2,3}J(\text{C/H,H})$ no se ajusten a curvas tipo Karplus se debe a que el par solitario del nitrógeno no se dispone con los mismos ángulos diedros con respecto a las posiciones vecinales, siendo un parámetro adicional que habría que tener en cuenta. La consideración de esta variable adicional, par electrónico-N-C-C, añadida al ángulo diedro N-C-C-C induce a pensar en una dependencia tipo superficie de nivel tridimensional.⁴⁰ Por ello, y únicamente en este caso, *se asume que el intervalo de valores para un sistema N-C es el mismo que para un sistema O-C*, teniendo en cuenta que:

- Los intervalos de valores para $^3J(\text{H,H})$ y $^3J(\text{C,H})$ son muy similares en los sistemas O-O y O-N, por lo que existirá un comportamiento similar si se comparan los sistemas O-C y N-C.

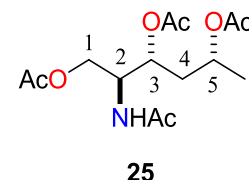
- según los resultados obtenidos en el capítulo 2, en el caso de $^2J(\text{C,H})$, la sustitución de un oxígeno por un átomo de nitrógeno sobre el carbono acoplado apenas produce variaciones en el valor de la constante de acoplamiento.^{36b}

3.4.3.2.a) Compuesto 25

En la tabla 63 se recogen los datos espectroscópicos obtenidos para el compuesto **25**:

Tabla 63. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (500MHz) y ^{13}C (125MHz) en CDCl_3 de **25**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	62.6	H _{1l} 4.25 dd H _{1h} 4.02 dd
2	51.1	4.38 m
3	70.3	4.97 m
4	38.3	H _{4l} 1.96 ddd H _{4h} 1.81 ddd
5	68.3	4.94 m
6	20.1	1.23 d
Ac	171.1, 170.9, 170.6, 170.0, 23.5, 21.4, 21.1, 20.9	2.07, 2.06, 2.03, 2.00 (s)



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Las constantes de acoplamiento homonucleares de **25** se obtuvieron del espectro de RMN ^1H , donde H_{4l} y H_{4h} son dobles dobletes y H₂ es un doblete de cuartetos. No se pudo resolver la multiplicidad de H₃ (ver figura 143):

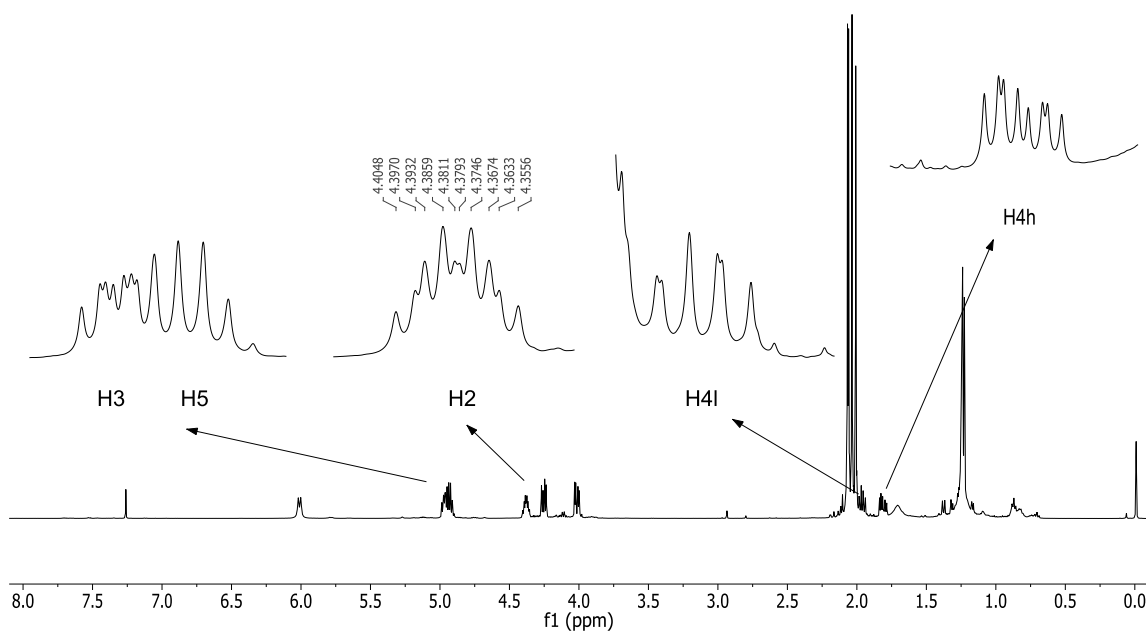


Figura 143. Espectro de de RMN ^1H de **25** en CDCl_3 a 500 MHz y ampliación de las señales de los protones H₂, H₃, H_{4l}, H_{4h} y H₅.

Para comprobar que la asignación de H3 y H5 es correcta, se realizó una simulación con el módulo de simulación de espines del programa Mestrenova⁵³ sobre un sistema de espín con todos los protones presentes en la molécula (ver figura 144):

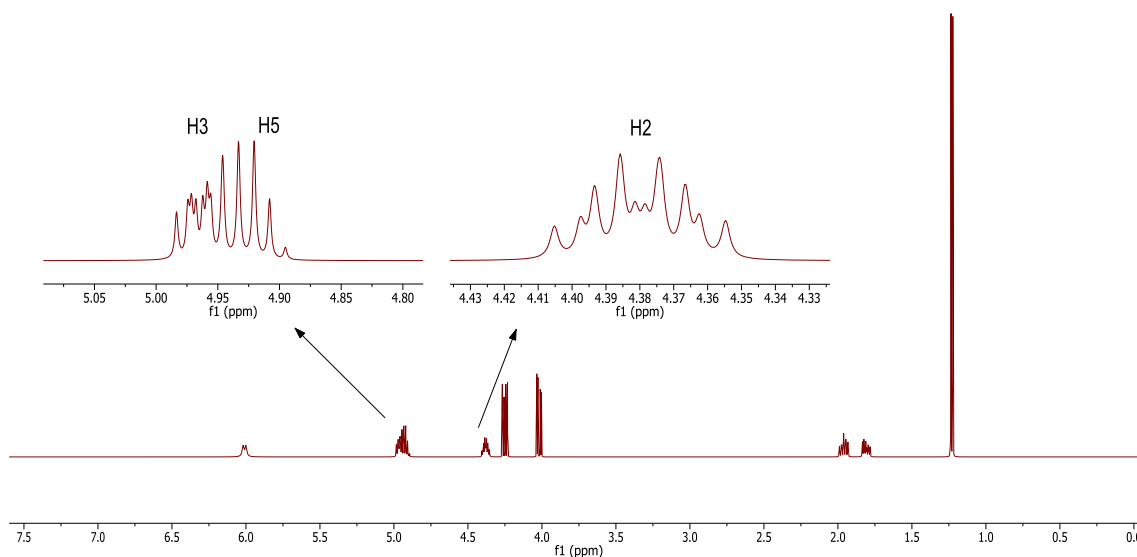


Figura 144. Simulación del sistema de espín H1/H2/H3/H4/H5/H6 presente en **25**.

Como se puede observar, se reproducen los multipletes del espectro experimental, por lo que se pudieron obtener las constantes de acoplamiento homonucleares de los datos de la simulación (ver constantes homonucleares en tablas 64 y 65).

Por otra parte, las constantes de acoplamiento heteronucleares de **25** se obtuvieron de los experimentos HETLOC y HECADE (figuras 145 y 146):

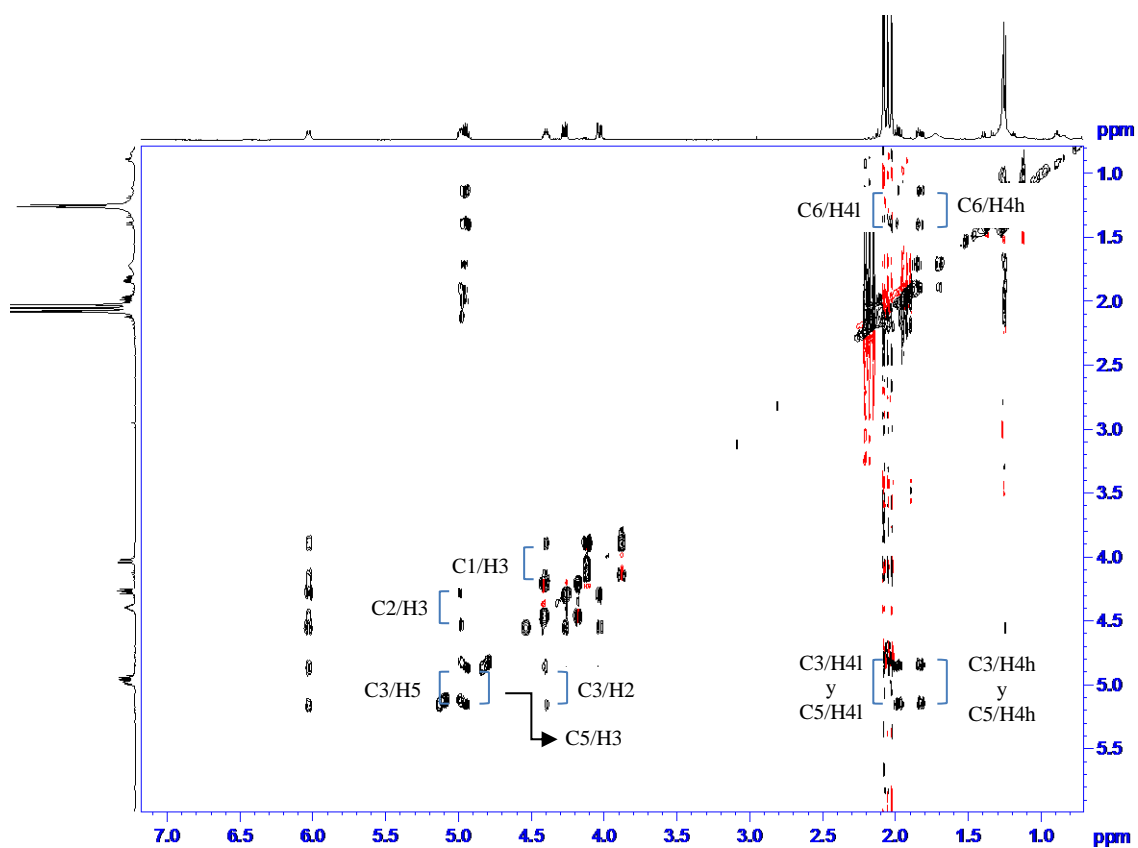


Figura 145. HETLOC de **25** en CDCl_3 a 500 MHz.

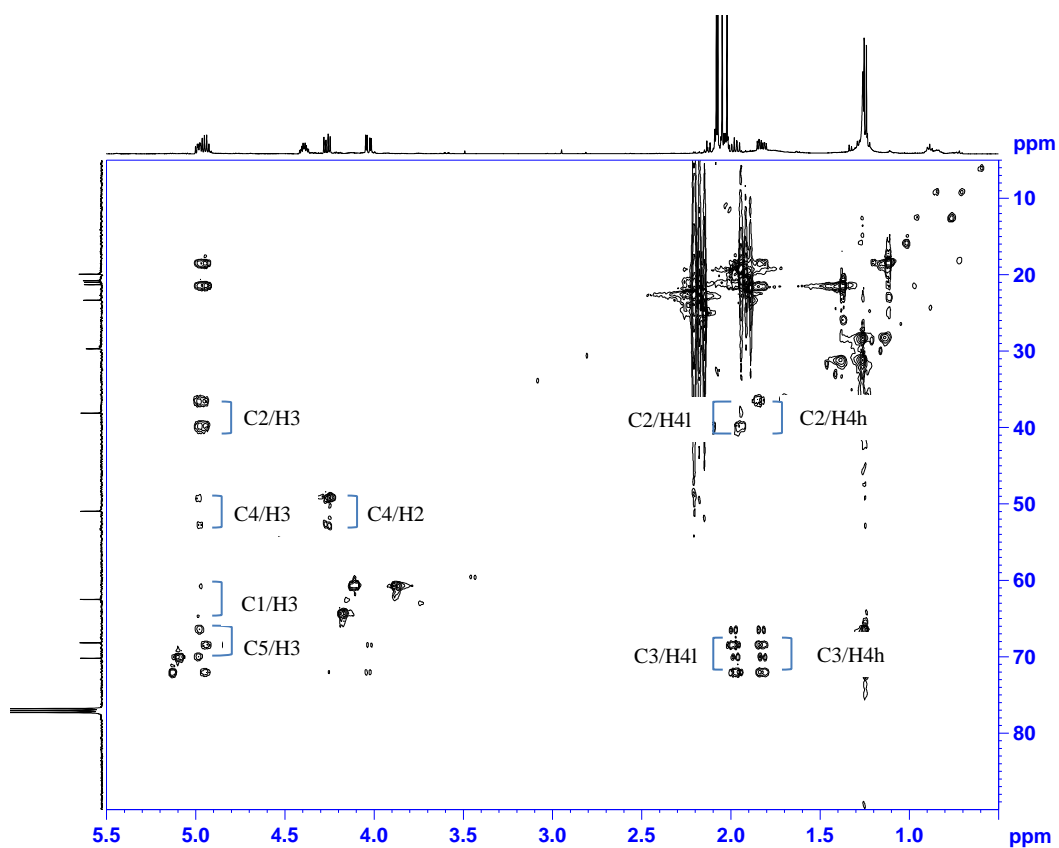


Figura 146. HECADE de **25** en CDCl_3 a 500 MHz.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 3. En la tabla 64 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **25** en torno al enlace C2-C3 (sistema O-N/N-O). La constante $^3J(\text{H2,H3})$ presenta un valor mediano, al igual que $^3J(\text{C1,H3})$ y $^2J(\text{C3,H2})$, lo que sugiere la presencia de un equilibrio entre conformeros. La constante de acoplamiento $^2J(\text{C2,H3})$ presenta un valor grande (sistema N-O), lo que sugiere que el átomo de nitrógeno unido a C2 y H3 está en disposición sinclinal. Si se toma el valor pequeño-mediano de $^3J(\text{C4,H2})$ como pequeño, la etiqueta resultante tipo sistema Murata (MMSLM) coincide con un equilibrio **IV-V** (ver tabla 67) por lo que la configuración relativa en torno al enlace C2-C3 es *anti*.

Tabla 64. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **25** en torno al enlace C2-C3.

$^3J(\text{H, H})$ (Hz)	RMN- ^1H		Etiqueta Sistema O-N ó N-O
$^3J(\text{H2,H3})$	6.1		M
$^nJ(\text{C, H})$ (Hz)	HETLOC	HECADE	
$^3J(\text{C1,H3})$	n.l.	+4.4	M
$^3J(\text{C4,H2})$	n.o.	+2.5	S-M
$^2J(\text{C2,H3})$	-3.8	-3.9	L ^b
$^2J(\text{C3,H2})$	-3.5	n.o.	M ^a

n.o. No se observa el acoplamiento. n.l. No se pudo extraer la constante de acoplamiento. ^aEl carbono acoplado está unido a O, el ángulo diedro es O-C- $^N\text{C-H}$, sistema O-N. ^bEl carbono acoplado está unido a N, el ángulo diedro es N-C- $^O\text{C-H}$, sistema N-O.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 5. El fragmento C3-C5 es un sistema 1,3-dimetínico con dos átomos de oxígeno, el intervalo de valores a considerar en torno al enlace C3-C4 es el de un sistema O-C. En la tabla 65 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **25** en torno al enlace C3-C4. Las constantes $^3J(\text{H3,H4h})$, $^3J(\text{C2,H4h})$ y $^2J(\text{C3,H4h})$ presentan valores medianos, lo que sugiere la presencia de un equilibrio entre conformeros. Los valores pequeños de $^3J(\text{C2,H4l})$ y $^3J(\text{C5,H3})$ sugieren que C2 y C5 se encuentran sinclinales a H4l y H3 respectivamente. El valor grande de $^2J(\text{C3,H4l})$ indica que el oxígeno unido a C3 se sitúa sinclinal a H4l. Si se considera $^3J(\text{H3,H4h})$ (valor mediano-grande) como mediana, la etiqueta resultante (MMMSSML) corresponde a un sistema Murata e indica un equilibrio **A1-A3** (ver tabla 68).

Tabla 65. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **25** en torno al enlace C3-C4.

3J (H, H) (Hz)	RMN- 1H	Etiqueta Sistema O-C	
3J (H3,H4h)	4.6	M	
3J (H3,H4l)	7.9	M-L	
nJ (C, H) (Hz)	HETLOC	HECADE	
3J (C2,H4h)	+3.7	+4.2	M
3J (C2,H4l)	+2.2	n.l.	S
3J (C5,H3)	+2.7	+2.6	S
2J (C3,H4h)	-2.8	-2.9	M
2J (C3,H4l)	-6.6	-6.1	L

n.l. No se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

En la tabla 66 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento heteronucleares de **25** en torno al enlace C4-C5. Tanto 3J (H3,H4h) como 3J (H3,H4l), 3J (C6,H4l) y 2J (C5,H4h) presentan valores medianos, lo que sugiere la presencia de un equilibrio entre conformeros. El valor pequeño de 3J (C6,H4h) sugiere que C6 se encuentra sinclinal a H4h. El valor de 2J (C5,H4l) grande indica que el átomo electronegativo (O) unido a C5 se encuentra sinclinal a H4l. Si se toma el valor pequeño-mediano de 3J (C3,H5) como pequeño, y se comparan estos datos con la tabla 69, esta etiqueta (MMSSMML) se cumple únicamente en el caso de un equilibrio **B1-B2** (sistema Murata). Combinando los resultados obtenidos en las tablas 65 y 66, la configuración relativa en torno al enlace C3-C5 es *sin*.

Tabla 66. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **25** para el enlace C4-C5.

3J (H, H) (Hz)	RMN- 1H	Sistema C-O	
3J (H3,H4h)	6.3	M	
3J (H3,H4l)	6.4	M	
nJ (C, H) (Hz)	HETLOC	HECADE	
3J (C3,H5)	+2.5	+2.5	S-M
3J (C6,H4h)	+2.1	+1.7	S
3J (C6,H4l)	+4.8	+3.9	M
2J (C5,H4h)	-3.8	-3.8	M
2J (C5,H4l)	-6.4	-5.7	L

Tabla 67. Valores esperados para las constantes de acoplamiento de los conforméros alternados de **25** en torno al enlace C2-C3.

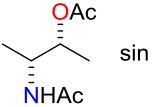
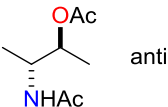
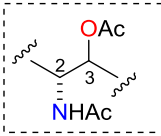
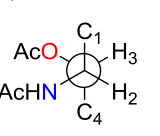
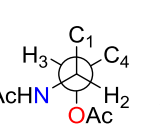
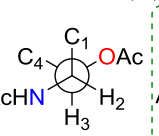
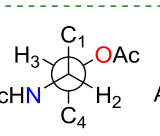
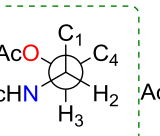
	 sin			 anti		
						
Enlace C2-C3	I	II	III	IV	V	VI
$^3J(\text{H2,H3})$	S	L	S	L	S	S
$^3J(\text{C1,H3})$	S	S	L	S	L	S
$^3J(\text{C4,H2})$	S	S	L	S	S	L
$^2J(\text{C2,H3})$	S	L	L	L	L	S
$^2J(\text{C3,H2})$	S	L	L	L	S	L

Tabla 68. Valores esperados para las constantes de acoplamiento de los conforméros alternados de **25** en torno al enlace C3-C4.

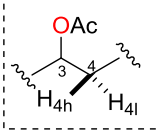
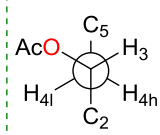
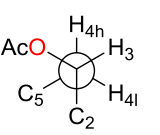
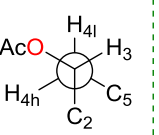
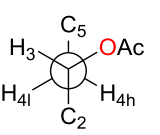
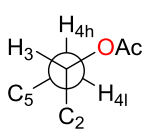
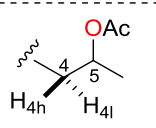
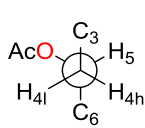
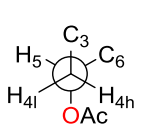
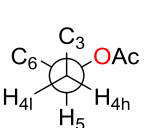
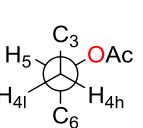
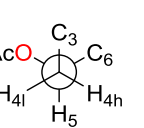
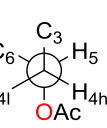
						
Enlace C3-C4	A1	A2	A3	A4	A5	A6
$^3J(\text{H3,H4h})$	S	S	L	L	S	S
$^3J(\text{H3,H4l})$	L	S	S	S	L	S
$^3J(\text{C2,H4h})$	S	S	L	S	L	S
$^3J(\text{C2,H4l})$	S	L	S	S	S	L
$^3J(\text{C5,H3})$	S	L	S	S	S	L
$^2J(\text{C3,H4h})$	S	L	L	L	L	L
$^2J(\text{C3,H4l})$	L	S	L	S	L	L

Tabla 69. Valores esperados para las constantes de acoplamiento de los conformeros alternados de **25** en torno al enlace C4-C5.

						
Enlace C4-C5	B1	B2	B3	B4	B5	B6
$^3J(\text{H}_{4\text{h}}, \text{H}_5)$	S	L	S	L	S	S
$^3J(\text{H}_{4\text{l}}, \text{H}_5)$	L	S	S	S	S	L
$^3J(\text{C}_3, \text{H}_5)$	S	S	L	S	L	S
$^3J(\text{C}_6, \text{H}_{4\text{h}})$	S	S	L	S	S	L
$^3J(\text{C}_6, \text{H}_{4\text{l}})$	S	L	S	S	L	S
$^2J(\text{C}_5, \text{H}_{4\text{h}})$	S	L	L	L	S	L
$^2J(\text{C}_5, \text{H}_{4\text{l}})$	L	L	S	S	L	L

La configuración obtenida aplicando el método de Murata coincide con la predicha experimentalmente, tratándose por tanto de un modelo N1-O2 *anti*/O2-O4 *sin* (ver figura 147):

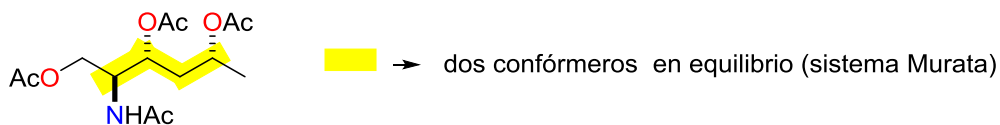


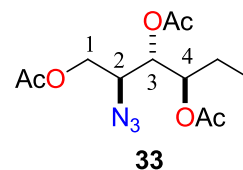
Figura 147. Configuración relativa obtenida para **25** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.4.3.2.b) Compuesto 33

En la tabla 70 se recogen los datos espectroscópicos obtenidos para el compuesto **33**:

Tabla 70. Datos espectrocópicos de RMN ^1H (500MHz) y ^{13}C (125MHz) en CDCl_3 de **33**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	63.5	H _{1l} 4.38 dd H _{1h} 4.19 dd
2	59.7	3.81 ddd
3	72.1	5.15 dd
4	73.3	5.07 dt
5	22.9	1.76-1.59 m
6	9.8	0.94 t
Ac (O)	170.7, 170.5, 169.7, 21.1, 20.9, 20.8	2.11, 2.09, 2.09 (s)



H_l protón que aparece a más ppm. H_h protón que aparece a menos ppm.

Las constantes de acoplamiento homonucleares de **33** se obtuvieron del espectro de RMN ^1H , donde H₂ es un doble doble doblete, H₃ es un doble doblete y H₄ es un doblete de triplete (ver figura 148):

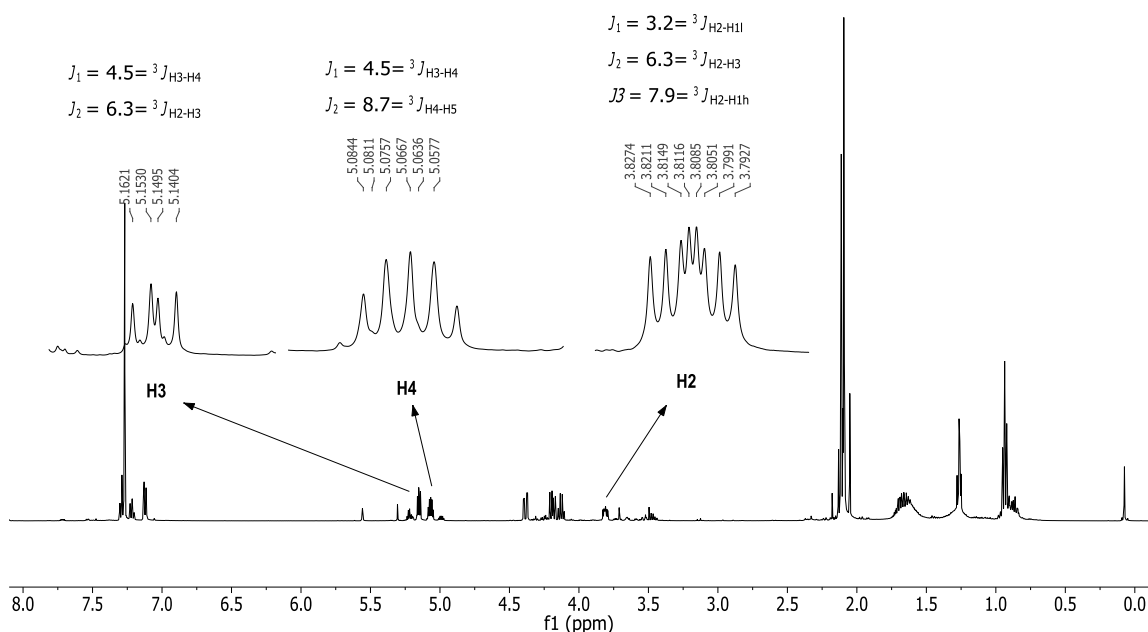


Figura 148. Espectro de RMN ^1H de **33** en CDCl_3 a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H₂, H₃ y H₄.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **33** se obtuvieron de los experimentos HETLOC y J -HMBC (ver figuras 149 y 150):

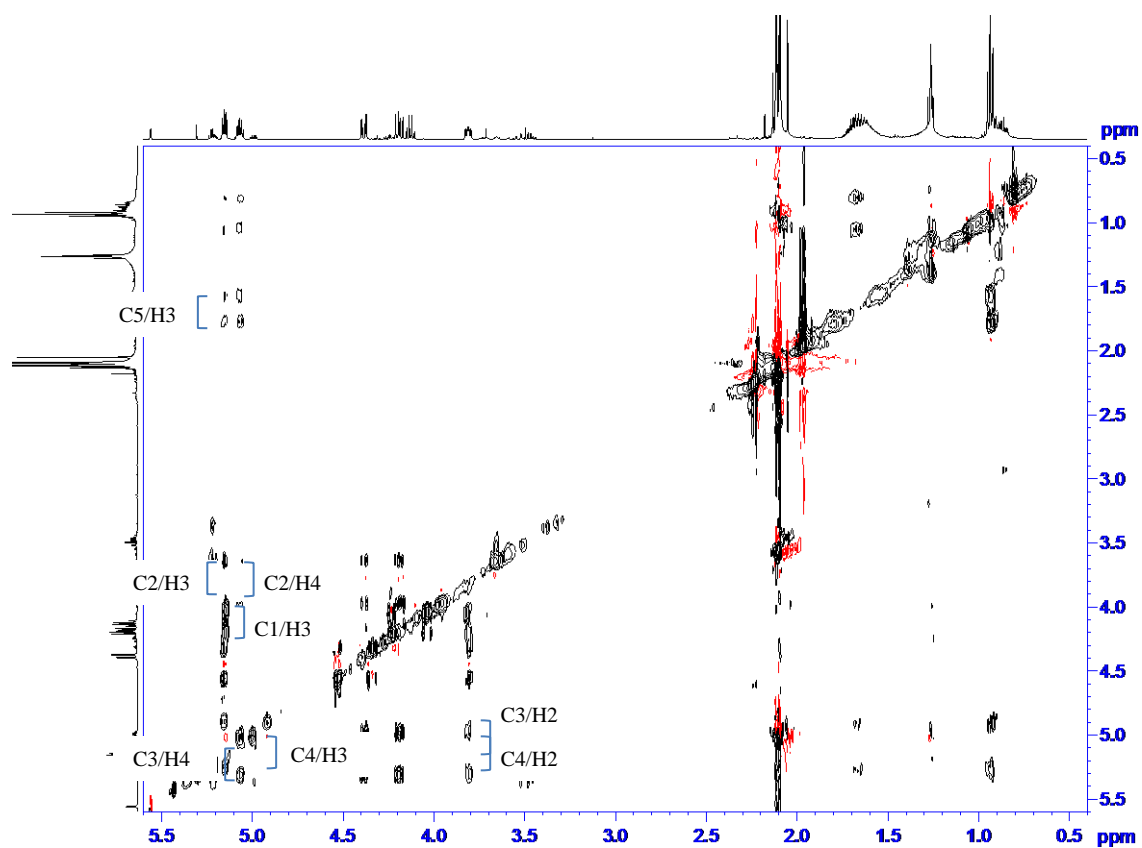


Figura 149. HETLOC de **33** en CDCl_3 a 500 MHz.

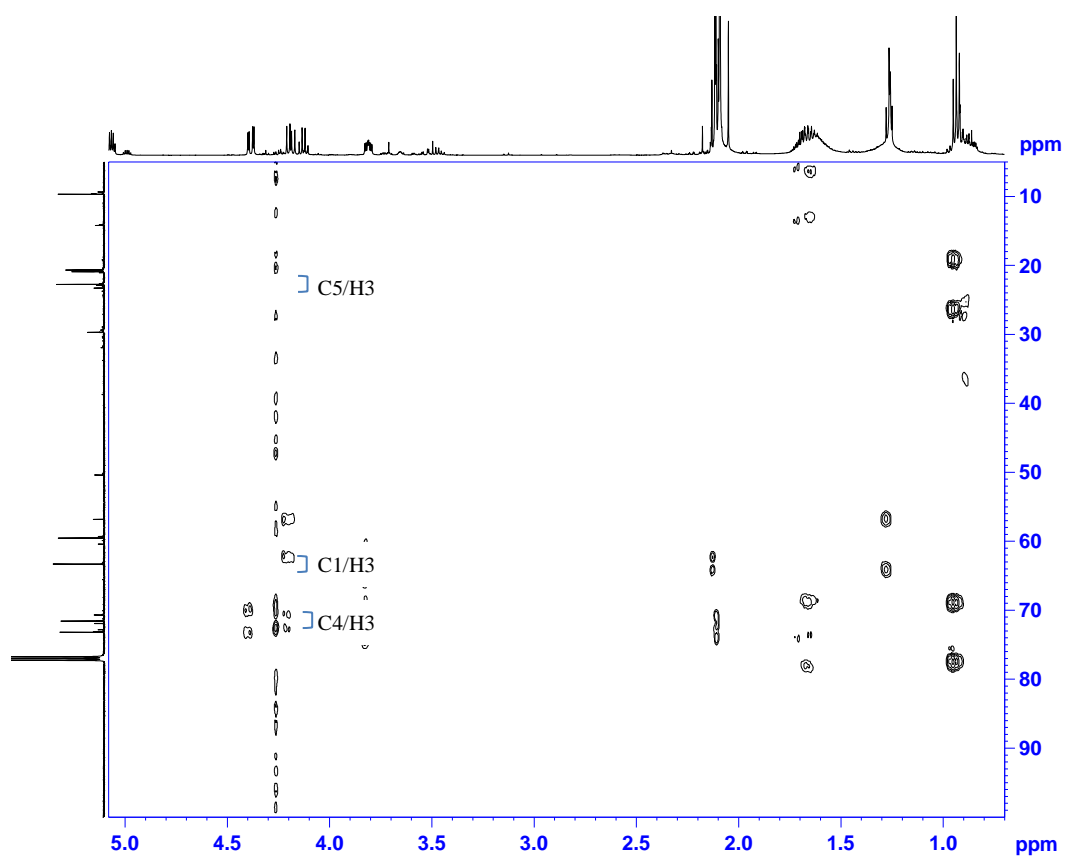


Figura 150. J-HMBC de **33** en CDCl_3 a 500 MHz.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 3. En la tabla 71 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **33** en torno al enlace C2-C3. Las constantes $^3J(\text{H2,H3})$, $^3J(\text{C1,H3})$ y $^2J(\text{C3,H2})$ presentan valores medianos, lo que indicaría la presencia de un equilibrio. El valor pequeño de $^3J(\text{C4,H2})$ indica que C4 se encuentra sinclinal a H2. El valor grande para $^2J(\text{C2,H3})$ (sistema N-O) indica que el átomo electronegativo unido a C2 se dispone sinclinal a H3. Si se comparan estos datos con los de la tabla 73, la etiqueta resultante (MMSLM) indica que se trata de un equilibrio **IV-V** (sistema Murata), por lo que la configuración en torno al enlace C2-C3 es *anti*.

Tabla 71. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **33** en torno al enlace C2-C3.

$^3J(\text{H, H}) (\text{Hz})$	RMN- ^1H	Etiqueta Sistema O-N ó N-O	
$^3J(\text{H2,H3})$	+6.3	M	
$^nJ(\text{C, H}) (\text{Hz})$	HETLOC	$J\text{-HMBC}$	
$^3J(\text{C1,H3})$	+3.8	+3.9	M
$^3J(\text{C4,H2})$	+2.0	n.o.	S
$^2J(\text{C2,H3})$	-3.8	n.o.	L ^b
$^2J(\text{C3,H2})$	-4.3	n.o.	M ^a

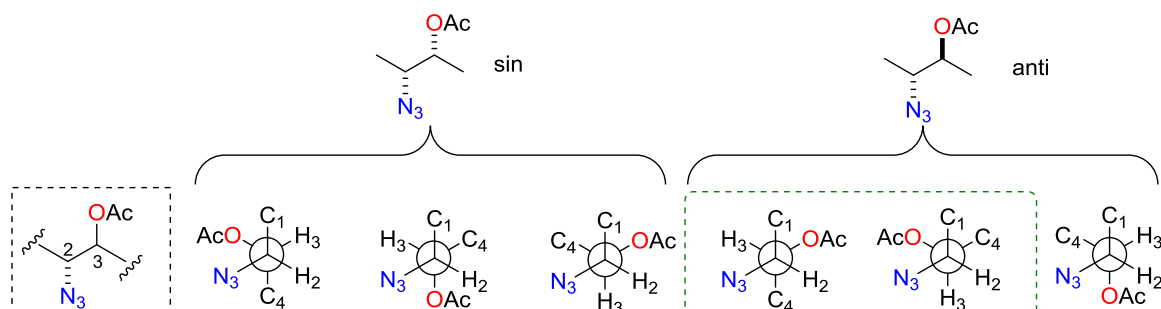
n.o. No se observa el acoplamiento. ^aEl carbono acoplado está unido a O, el ángulo diedro es O-C-^NC-H, sistema O-N. ^bEl carbono acoplado está unido a N, el ángulo diedro es N-C-^OC-H, sistema N-O.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 4. En la tabla 72 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **33** en torno al enlace C3-C4. Las constantes $^3J(\text{H3,H4})$, $^3J(\text{C5,H3})$, $^2J(\text{C3,H4})$ y $^2J(\text{C4,H3})$ presentan valores medianos, lo que sugiere la presencia de un equilibrio. El valor pequeño de $^3J(\text{C2,H4})$ indica que C2 se encuentra sinclinal a H4. La etiqueta resultante (MSMMM), correspondiente a un sistema Murata, coincide con un equilibrio **X-XI** (ver tabla 74), por lo que la configuración en torno al enlace C3-C4 es *anti*.

Tabla 72. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **33** en torno al enlace C3-C4.

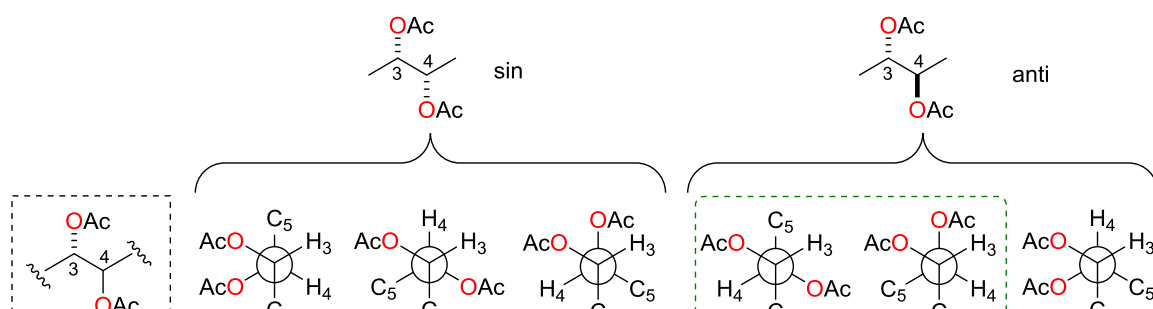
$^3J(\text{H, H}) (\text{Hz})$	RMN- ^1H	Etiqueta Sistema O-O	
$^3J(\text{H3,H4})$	+4.5	M	
$^nJ(\text{C, H}) (\text{Hz})$	HETLOC	$J\text{-HMBC}$	
$^3J(\text{C2,H4})$	+2.4	n.o.	S
$^3J(\text{C5,H3})$	+3.1	+2.8	M
$^2J(\text{C3,H4})$	-1.9	n.o.	M
$^2J(\text{C4,H3})$	-2.9	-3.0	M

Tabla 73. Valores esperados para las constantes de acoplamiento de los conformeros alternados de **33** en torno al enlace C2-C3.



Enlace C2-C3	I	II	III	IV	V	VI
$^3J(\text{H2}, \text{H3})$	S	L	S	L	S	S
$^3J(\text{C1}, \text{H3})$	S	S	L	S	L	S
$^3J(\text{C4}, \text{H2})$	S	S	L	S	S	L
$^2J(\text{C2}, \text{H3})$	S	L	L	L	L	S
$^2J(\text{C3}, \text{H2})$	S	L	L	L	S	L

Tabla 74. Valores esperados para las constantes de acoplamiento de los conformeros alternados de **33** en torno al enlace C3-C4.



Enlace C3-C4	VII	VIII	IX	X	XI	XII
$^3J(\text{H3}, \text{H4})$	S	S	L	L	S	S
$^3J(\text{C2}, \text{H4})$	S	L	S	S	S	L
$^3J(\text{C5}, \text{H3})$	S	L	S	S	L	S
$^2J(\text{C3}, \text{H4})$	S	L	L	L	S	L
$^2J(\text{C4}, \text{H3})$	S	L	L	L	L	S

Por tanto, la configuración obtenida aplicando el método de Murata coincide con la predicha experimentalmente, tratándose de un modelo N1-O2 *anti*/O2-O3 *anti* (ver figura 151):

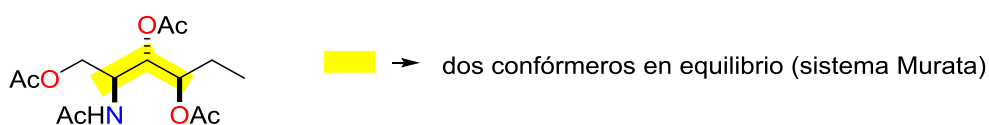


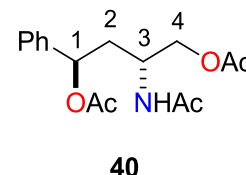
Figura 151. Configuración relativa obtenida para **33** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.4.3.2.c) Compuesto 40

En la tabla 75 se recogen los datos espectroscópicos obtenidos para el compuesto **40**:

Tabla 75. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (500MHz) y ^{13}C (125MHz) en CDCl_3 de **40**.

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad
1	72.5	5.77 dd
2	38.2	H _{2l} 2.14 ddd H _{2h} 1.91 m
3	45.5	4.41 m
4	66.4	H _{4l} 4.16 dd H _{4h} 4.06 dd
Ac (O) ó Ac (N)	171.0, 170.3, 169.9, 23.4, 21.3, 20.9	2.09, 2.08, 1.94 (s)
NH	-	5.49 d
Ph	140.2, 128.8 (2), 128.3, 126.5 (2)	7.35 m



Hl protón que aparece a más ppm. Hh protón que aparece a menos ppm.

Las constantes de acoplamiento homonucleares de **40** se obtuvieron del espectro de RMN ^1H , donde H1 es un doble doblete, H2l es un doble doblete y H3 es un triplete de cuartetos. No se pudo resolver la multiplicidad de H2h, pero la constante de acoplamiento $^3J(\text{H1}, \text{H2h})$ se obtuvo del multiplete correspondiente a H3 (ver figura 152):

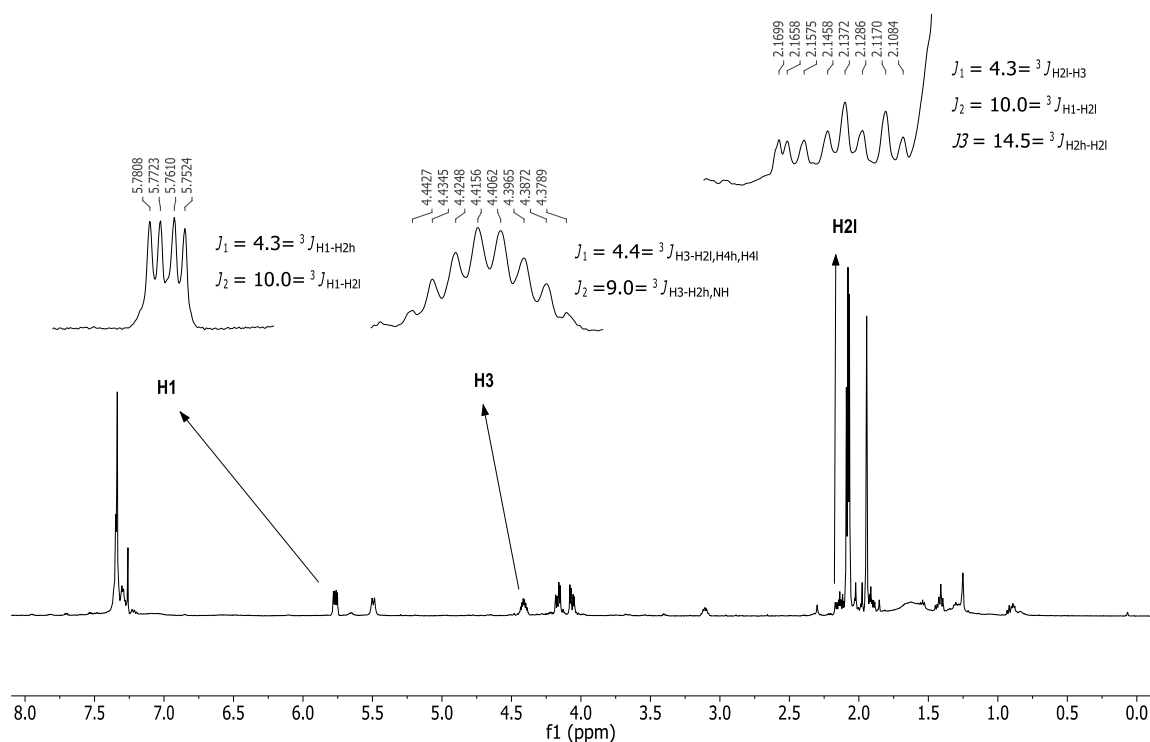
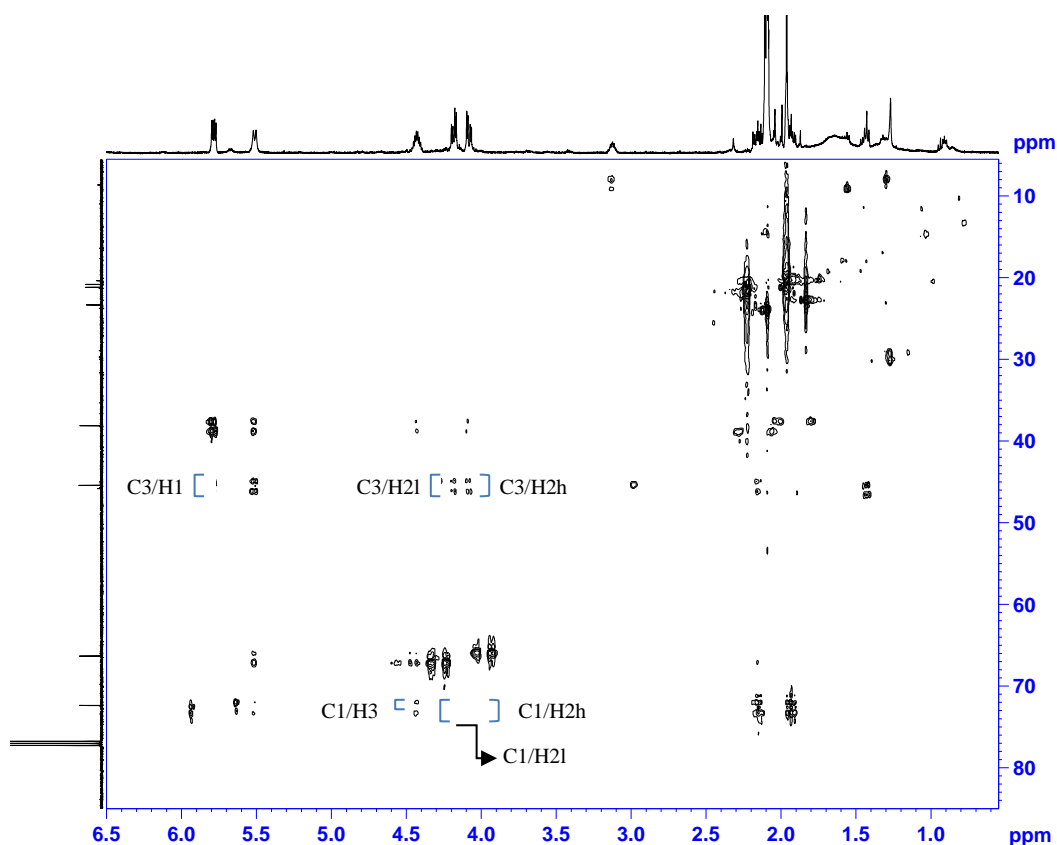


Figura 152. Espectro de RMN ${}^1\text{H}$ de **40** en CDCl_3 a 500 MHz y análisis de las señales de los protones H1, H2I y H3.

Las constantes de acoplamiento heteronucleares de **40** se obtuvieron del experimento HECAD (ver figura 153):


 Figura 153. HECAD de **40** en CDCl_3 a 500 MHz.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 1 y 3. El fragmento C1-C3 es un sistema 1,3-dimetínico con un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno. Los intervalos de valores a considerar son los de un sistema O-C para el enlace C1-C2 y un sistema N-C para el enlace C2-C3. En la tabla 76 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo/ heteronucleares de **40** en torno al enlace C1-C2. Tomando el valor pequeño-mediano como pequeño, las constantes $^3J(\text{H1}, \text{H2h})$ pequeña y $^3J(\text{H1}, \text{H2l})$ grande sugieren la presencia de un único rotámero, donde H1 se sitúa en disposición sinclinal a H2h y antiperiplanar a H2l. El valor pequeño de $^3J(\text{C3}, \text{H1})$ indica que C3 se encuentra sinclinal a H1, y por último las constantes $^2J(\text{C1}, \text{H2h})$ pequeña y $^2J(\text{C1}, \text{H2l})$ grande indican que el átomo electronegativo (O) unido a C1 está en disposición antiperiplanar a H2h y sinclinal a H2l respectivamente. Si se comparan esta etiqueta (SLSSL) con las de la tabla 78, solo para el conformero **A4** (sistema Murata) coinciden esos valores de constantes de acoplamiento.

 Tabla 76. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **40** en torno al enlace C1-C2.

$^3J(\text{H}, \text{H})$ (Hz)	RMN- ^1H	Etiqueta Sistema O-C
$^3J(\text{H1}, \text{H2h})$	+4.3	S-M
$^3J(\text{H1}, \text{H2l})$	+10.0	L
$^nJ(\text{C}, \text{H})$ (Hz)	HECADE	
$^3J(\text{C3}, \text{H1})$	+2.0	S
$^2J(\text{C1}, \text{H2h})$	-1.4	S
$^2J(\text{C1}, \text{H2l})$	-5.8	L

En la tabla 77 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **40** en torno al enlace C2-C3. La constante $^3J(\text{H2h}, \text{H3})$ presenta un valor grande, lo que sugiere que H2h se encuentra antiperiplanar a H3. El valor pequeño de $^3J(\text{C1}, \text{H3})$ indica que C1 se encuentra sinclinal a H3. Si se toman valores extremos (S en caso de S-M y L en caso de M-L), darían como resultado la etiqueta LSLLS, que si se compara con las de la tabla 79, solo coincide en el caso del conformero **B1** (sistema Murata).

Tabla 77. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **40** en torno al enlace C2-C3.

$^3J(\text{H}, \text{H}) (\text{Hz})$	RMN- ^1H	Etiqueta sistema N-C ($\approx \text{O-C}$)
$^3J(\text{H2h}, \text{H3})$	+9.0	L
$^3J(\text{H2l}, \text{H3})$	+4.3	S-M
$^nJ(\text{C}, \text{H}) (\text{Hz})$	HECADE	
$^3J(\text{C1}, \text{H3})$	+1.2	S
$^2J(\text{C3}, \text{H2h})$	-4.6	M-L
$^2J(\text{C3}, \text{H2l})$	-2.9	S-M

Tabla 78. Valores esperados para las constantes de acoplamiento de los conformeros alternados de **40** en torno al enlace C1-C2.

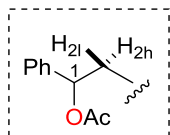
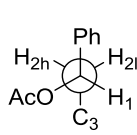
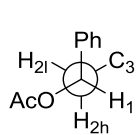
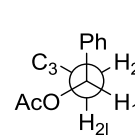
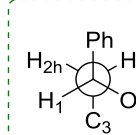
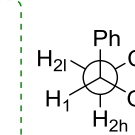
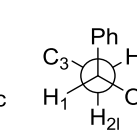
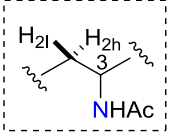
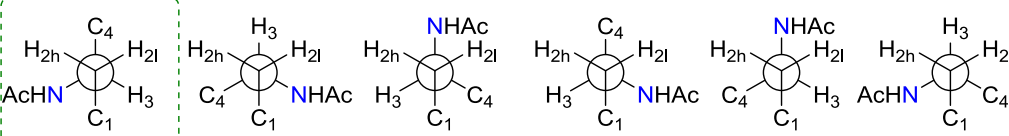
						
Enlace C1-C2	A1	A2	A3	A4	A5	A6
$^3J(\text{H1}, \text{H2h})$	L	S	S	S	S	L
$^3J(\text{H1}, \text{H2l})$	S	L	S	L	S	S
$^3J(\text{C3}, \text{H1})$	S	S	L	S	L	S
$^2J(\text{C1}, \text{H2h})$	L	L	S	S	L	L
$^2J(\text{C1}, \text{H2l})$	S	L	L	L	S	L

Tabla 79. Valores esperados para las constantes de acoplamiento de los conformeros alternados de **40** en torno al enlace C2-C3.

						
	B1	B2	B3	B4	B5	B6
Enlace C2-C3						
$^3J(\text{H}_{2h}, \text{H}_3)$	L	S	S	S	L	S
$^3J(\text{H}_{2l}, \text{H}_3)$	S	L	L	L	S	S
$^3J(\text{C}_1, \text{H}_3)$	S	L	S	S	S	L
$^2J(\text{C}_3, \text{H}_{2h})$	L	S	L	S	L	L
$^2J(\text{C}_3, \text{H}_{2l})$	S	L	L	L	L	S

Combinando los resultados mostrados en las tablas 78 y 79, la configuración relativa en torno al enlace C1-C3 es *anti*. Por tanto, la configuración obtenida aplicando el método de Murata coincide con la predicha experimentalmente (ver figura 154):



Figura 154. Configuración relativa obtenida para **40** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.4.3.2.d) Compuestos 41-43

Aunque ya se realizó el estudio configuracional de estos compuestos,^{61,71} en este apartado se pretende revisar y corregir, si fuese necesario, las asignaciones realizadas previamente. Se presentan directamente los resultados obtenidos para las constantes de acoplamiento, ya que todos los espectros de estos compuestos están disponibles en la bibliografía.^{61,69-71} Como los tres compuestos poseen la misma disposición relativa 1,3, se muestran primero las posibles conformaciones presentes en torno a los enlaces C2-C3 y C3-C4 (ver figuras 155 y 156):

71. Ardá, A.; Rodríguez, J.; Nieto, R.M.; Basarello, C.; Gomez-Paloma, L.; Bifulco, G.; Jiménez, C. *Tetrahedron*. **2005**, 10093-10098.

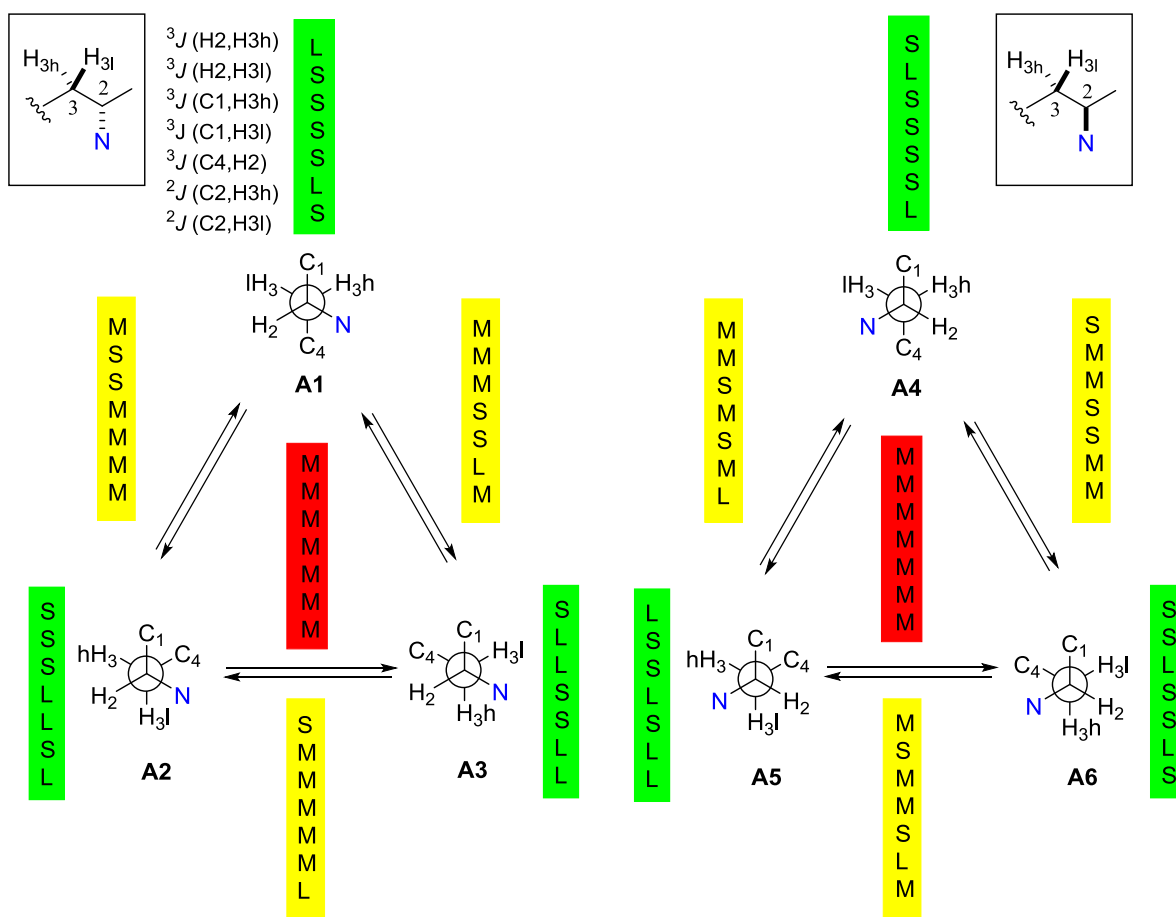


Figura 155. Etiquetas posibles para las distintas conformaciones de los modelos N1-C3 en torno al enlace C2-C3.

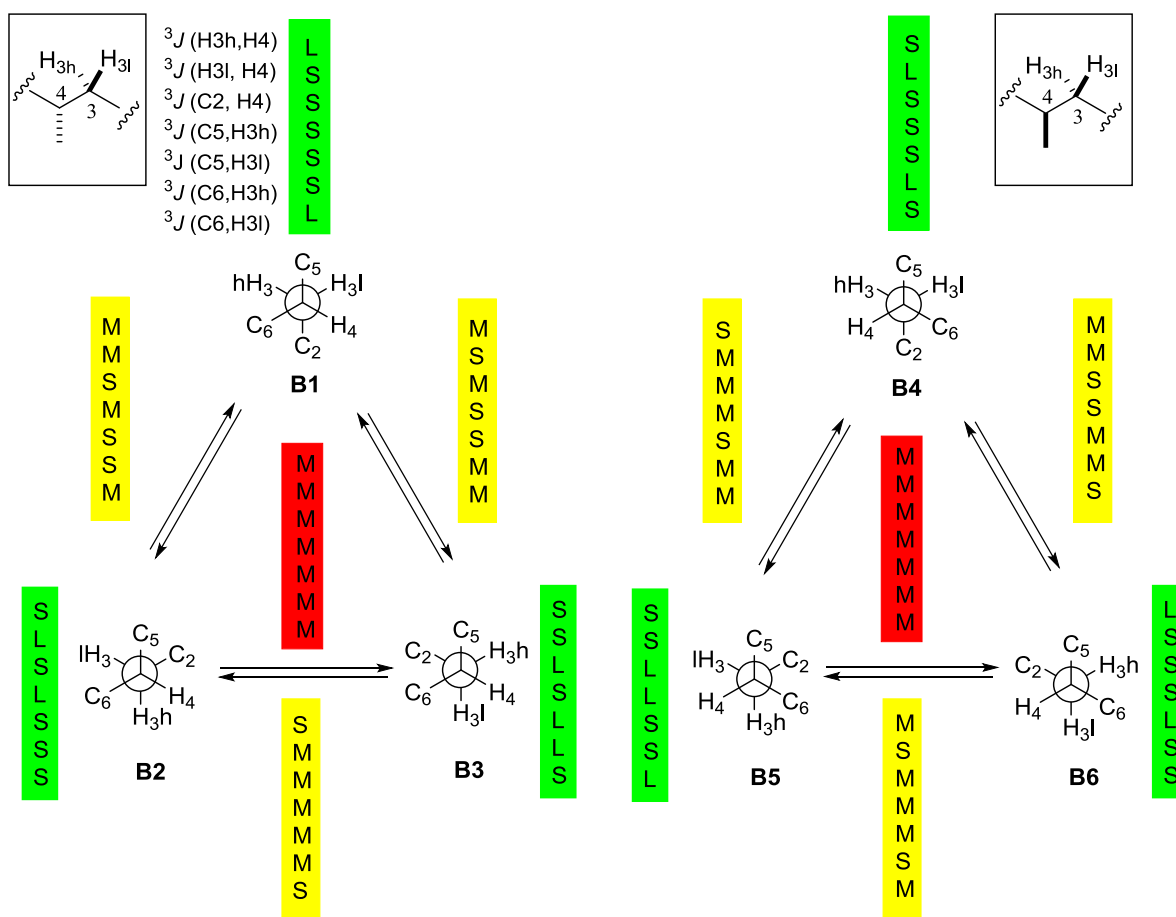


Figura 156. Etiquetas posibles para las distintas conformaciones de los modelos N1-C3 en torno al enlace C3-C4. Al grupo metilo unido a C4 se le denomina C6.

- Compuesto 41.

En la figura 157 se muestra la estructura del compuesto **41**:

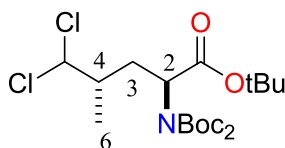


Figura 157. Estructura de **41**.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 4. El fragmento C2-C4 es un sistema 1,3-dimetínico con un átomo de nitrógeno y uno de carbono. Los intervalos de valores a considerar son los de un sistema N-C para el enlace C2-C3 y un sistema C-C para el enlace C3-C4. En la tabla 80 se presentan las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de **41** en torno al enlace C2-C3. Tomando los valores pequeños-medianos como pequeños, las constantes 3J (H2, H3h) pequeña y 3J (H2, H3l) grande sugieren la presencia de un único rotámero, donde H2 está sinclinal a H3h y antiperiplanar a H3l. Los valores pequeños de 3J (C1, H3h) y de 3J (C1, H3l) indican que C1 se encuentra sinclinal con respecto a ambos protones, y del mismo modo, el pequeño

valor de $^3J(\text{C4},\text{H2})$ indica también una disposición sinclinal entre C4 y H2. Por último, las constantes $^2J(\text{C2},\text{H3h})$ pequeña y $^2J(\text{C2},\text{H3l})$ grande indican que el átomo electronegativo (N) unido a C2 está antiperiplanar a H3h y sinclinal a H3l, respectivamente. Teniendo en cuenta la etiqueta obtenida (SLSSSSL) que se corresponde con un sistema Murata, donde solo el confórmero **A4** (ver figura 155) coincide con esos datos.

Tabla 80. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **41** en torno al enlace C2-C3.

$^3J(\text{H}, \text{H}) (\text{Hz})$	RMN- ^1H	Etiqueta sistema N-C (\approx O-C)	
$^3J(\text{H2},\text{H3h})$	4.3	S-M	
$^3J(\text{H2},\text{H3l})$	11.0	L	
$^nJ(\text{C}, \text{H}) (\text{Hz})$	HETLOC	J-HMBC	
$^3J(\text{C1},\text{H3h})$	-	+0.8	S
$^3J(\text{C1},\text{H3l})$	-	+2.4	S
$^3J(\text{C4},\text{H2})$	+2.8	-	S
$^2J(\text{C2},\text{H3h})$	-2.5	-	S-M
$^2J(\text{C2},\text{H3l})$	-6.9	-	L

En la tabla 81 se presentan las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de **41** en torno al enlace C3-C4. Las constantes $^3J(\text{H3h},\text{H4})$ grande y $^3J(\text{H3l},\text{H4})$ pequeña sugieren la presencia de un único rotámero, donde H4 está antiperiplanar a H3h y sinclinal a H3l. Las constantes $^3J(\text{C5},\text{H3h})$, $^3J(\text{C5},\text{H3l})$ y $^3J(\text{C6},\text{H3h})$ presentan un valor pequeño-mediano y la constante $^3J(\text{C6},\text{H3l})$ presenta un valor mediano-grande. Si se toman valores extremos (se considera $^3J(\text{C5},\text{H3h})$, $^3J(\text{C5},\text{H3l})$ y $^3J(\text{C6},\text{H3h})$ valores pequeños y $^3J(\text{C6},\text{H3l})$ grande), la etiqueta obtenida (LS-SSSL) sólo coincide con el confórmero **B1** (sistema Murata, ver figura 156).

Tabla 81. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **41** en torno al enlace C3-C4.

$^3J(\text{H}, \text{H}) (\text{Hz})$	RMN- ^1H	Etiqueta sistema C-C	
$^3J(\text{H3h},\text{H4})$	+11.3	L	
$^3J(\text{H3l},\text{H4})$	+3.0	S	
$^nJ(\text{C}, \text{H}) (\text{Hz})$	HETLOC	J-HMBC	
$^3J(\text{C2},\text{H4})$	-	-	-
$^3J(\text{C5},\text{H3h})$	-	+3.2	S-M
$^3J(\text{C5},\text{H3l})$	-	+3.4	S-M
$^3J(\text{C6},\text{H3h})$	+3.0	-	S-M
$^3J(\text{C6},\text{H3l})$	+6.2	-	M-L

Si se combinan los resultados obtenidos en torno a los enlaces C2-C3 y C3-C4, en los que sólo está presente un confórmero, la configuración obtenida aplicando el método de Murata coincide con la predicha experimentalmente, tratándose del modelo N1-C3 *anti* (ver figura 158):



Figura 158. Configuración relativa obtenida para **41** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

- Compuesto 42.

En la figura 159 se muestra la estructura del compuesto **42**:

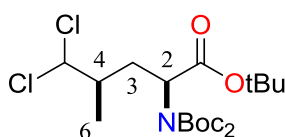


Figura 159. Estructura de **42**.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 4. El fragmento C2-C4 es un sistema 1,3-dimetínico con un átomo de nitrógeno y uno de carbono. Los intervalos de valores a considerar son los de un sistema N-C para el enlace C2-C3 y un sistema C-C para el enlace C3-C4. En la tabla 82 se presentan las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de **42** en torno al enlace C2-C3. Las constantes $^3J(\text{H2}, \text{H3l})$, $^3J(\text{C1}, \text{H3h})$ y $^2J(\text{C2}, \text{H3l})$ presentan valores medianos, lo que sugiere la presencia de un equilibrio. Los valores pequeños de $^3J(\text{C1}, \text{H3l})$ y de $^3J(\text{C4}, \text{H2})$ indican que C1 se encuentra formando un ángulo de 60° con respecto a H3l, y del mismo modo, una disposición sinclinal entre C4 y H2. La constante $^2J(\text{C2}, \text{H3h})$ grande indica que el átomo electronegativo (N) unido a C2 está sinclinal a H3h. Si se considera el valor mediano-grande de $^3J(\text{H2}, \text{H3h})$ como mediano, la etiqueta resultante (MMMSSLM), correspondiente a un sistema Murata, coincide con un equilibrio **A1-A3** (ver figura 155).

Tabla 82. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **42** en torno al enlace C2-C3.

$^3J(\text{H}, \text{H})$ (Hz)	RMN- ^1H	Etiqueta sistema N-C ($\approx \text{O-C}$)	
$^3J(\text{H2}, \text{H3h})$	+8.4	M-L	
$^3J(\text{H2}, \text{H3l})$	+6.3	M	
$^nJ(\text{C}, \text{H})$ (Hz)	HETLOC	J -HMBC	
$^3J(\text{C1}, \text{H3h})$	n.o.	+4.6	M
$^3J(\text{C1}, \text{H3l})$	n.o.	+2.3	S
$^3J(\text{C4}, \text{H2})$	+1.7	+1.8	S
$^2J(\text{C2}, \text{H3h})$	-6.0	-5.9	L
$^2J(\text{C2}, \text{H3l})$	-3.6	-3.7	M

n.o. no se observa el acoplamiento

En la tabla 83 se presentan las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de **42** en torno al enlace C3-C4. Todas las constantes, excepto $^3J(\text{C5}, \text{H3h})$, presentan

valores medianos, lo que sugiere la presencia de un equilibrio complejo (*sistema no Murata*, etiqueta roja en la figura 156), por lo que a temperatura ambiente no se puede determinar qué conformero está presente en torno al enlace C3-C4. Como ya se mencionó en los objetivos, este caso es un claro ejemplo para comprobar si la realización de medidas a baja temperatura es de utilidad para dilucidar la stereoquímica relativa que no se puede resolver por la metodología clásica de Murata. Por ello, se realizó un experimento a baja temperatura para observar la tendencia que siguen los valores medianos a temperatura ambiente hacia valores más grandes o más pequeños a baja temperatura. Los valores de las constantes $^3J(\text{H3h}, \text{H4})$, $^3J(\text{C5}, \text{H3l})$, $^3J(\text{C6}, \text{H3h})$ y $^3J(\text{C6}, \text{H3l})$ disminuyen de valor al disminuir la temperatura, mientras que $^3J(\text{H3l}, \text{H4})$ y $^3J(\text{C5}, \text{H3h})$ aumentan. No se pudo observar la tendencia para $^3J(\text{C2}, \text{H4})$. La nueva etiqueta que se genera (SL-LSSS) coincide con el conformero **B2** de la figura 156.

Tabla 83. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **42** en torno al enlace C3-C4.

$^3J(\text{H}, \text{H})$ (Hz)	RMN- ^1H	Etiqueta sistema C-C	RMN- ^1H 255 K	tendencia	Etiqueta resultante
$^3J(\text{H3h}, \text{H4})$	+6.4	M	+5.3	s	S
$^3J(\text{H3l}, \text{H4})$	+6.8	M	+7.1	l	L
$^nJ(\text{C}, \text{H})$ (Hz)	HETLOC t.a.	J -HMBC t.a.	HETLOC 255 K		
$^3J(\text{C2}, \text{H4})$	+3.8	+5.2	M	n.o.	-
$^3J(\text{C5}, \text{H3h})$	n.o.	+7.1	L	+7.6	l
$^3J(\text{C5}, \text{H3l})$	n.o.	+5.2	M	+4.8	s
$^3J(\text{C6}, \text{H3h})$	n.o.	+4.4	M	+3.9	s
$^3J(\text{C6}, \text{H3l})$	+4.0	+4.4	M	+3.9	s

n.o. no se observa el acoplamiento.

Si se combinan los resultados obtenidos en torno a los enlaces C2-C3 y C3-C4, a pesar de que el enlace C3-C4 es un *sistema no Murata*, se puede deducir la stereoquímica relativa *sin* entre C2 y C4 empleando el método de baja temperatura, por lo que se trata de un modelo N1-C3 *sin*, lo cual coincide con lo predicho experimentalmente (ver figura 160):

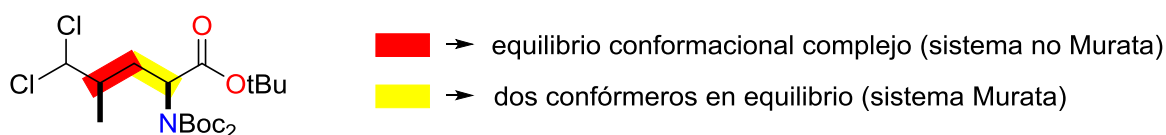


Figura 160. Configuración relativa obtenida para **42** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

- **Compuesto 43.**

En la figura 161 se muestra la estructura del compuesto **43**:

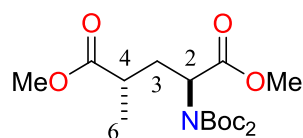


Figura 161. Estructura de **43**.

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 2 y 4. El fragmento C2-C4 es un sistema 1,3-dimetínico con un átomo de nitrógeno y uno de carbono. Los intervalos de valores a considerar son los de un sistema N-C para el enlace C2-C3 y un sistema C-C para el enlace C3-C4. En la tabla 84 se presentan las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de **43** en torno al enlace C2-C3. Las constantes $^3J(\text{H2}, \text{H3h})$ pequeña y $^3J(\text{H2}, \text{H3l})$ grande sugieren la presencia de un único rotámero, donde H2 está en disposición sinclinal con H3h y antiperiplanar a H3l. El valor pequeño de $^3J(\text{C1}, \text{H3h})$ indica que C1 se encuentra sinclinal a H3h. Si se toman valores extremos para $^3J(\text{C1}, \text{H3l})$, $^3J(\text{C4}, \text{H2})$ y $^2J(\text{C2}, \text{H3h})$, considerándolos pequeños, se podría decir que C1 se dispone sinclinal a H3h, y del mismo modo, existiría una disposición sinclinal entre C4 y H2. Para el caso de $^2J(\text{C2}, \text{H3h})$ pequeña, el átomo electronegativo (N) unido a C2 se sitúa antiperiplanar a H3h y, por último, $^2J(\text{C2}, \text{H3l})$ grande indican que el átomo electronegativo (N) unido a C2 está sinclinal a H3l. Si se compara esta etiqueta (SLSSSSL) con las de la figuras 155, se deduce que solo para el conformero **A4** (sistema Murata) coinciden esos valores de constantes de acoplamiento.

Tabla 84. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **43** en torno al enlace C2-C3.

$^3J(\text{H}, \text{H}) (\text{Hz})$	RMN- ^1H	Etiqueta sistema N-C ($\approx \text{O-C}$)
$^3J(\text{H2}, \text{H3h})$	+4.8	M
$^3J(\text{H2}, \text{H3l})$	+9.7	L
$^nJ(\text{C}, \text{H}) (\text{Hz})$	HETLOC	
$^3J(\text{C1}, \text{H3h})$	+1.4	S
$^3J(\text{C1}, \text{H3l})$	+3.1	S-M
$^3J(\text{C4}, \text{H2})$	+3.4	S-M
$^2J(\text{C2}, \text{H3h})$	-2.3	S-M
$^2J(\text{C2}, \text{H3l})$	-6.4	L

n.o. no se observa el acoplamiento

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 4. En la tabla 85 se presentan las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares de **43** para el enlace C3-C4. Todas las constantes presentan valores medianos, lo que sugiere la presencia de un equilibrio complejo (etiqueta roja en la figura 156, *sistema no Murata*), por lo que a temperatura ambiente no se puede determinar qué conformero está presente en torno al enlace C3-C4. De nuevo, como en el caso de **42**, es necesario realizar un experimento a baja temperatura para observar la tendencia que siguen los valores de las constantes de

acoplamiento al disminuir la temperatura. Al realizar un experimento a 213 K, se observa que las constantes $^3J(\text{H3h}, \text{H4})$, $^3J(\text{C5}, \text{H3l})$, $^3J(\text{C6}, \text{H3h})$ y $^3J(\text{C6}, \text{H3l})$ disminuyen de valor, mientras que $^3J(\text{H3l}, \text{H4})$, $^3J(\text{C2}, \text{H4})$ y $^3J(\text{C5}, \text{H3h})$ aumentan. La nueva etiqueta que se genera (SLSLSSS) coincide con el conformero **B2** de la figura 156.

Tabla 85. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **43** en torno al enlace C3-C4.

$^3J(\text{H}, \text{H}) (\text{Hz})$	RMN- ^1H	Etiqueta sistema C-C	RMN- ^1H 213 K	tendencia	Etiqueta resultante
$^3J(\text{H3h}, \text{H4})$	+6.0	M	+5.1	s	S
$^3J(\text{H3l}, \text{H4})$	+7.6	M	+8.5	l	L
$^nJ(\text{C}, \text{H}) (\text{Hz})$	HETLOC		HETLOC 213 K		
$^3J(\text{C2}, \text{H4})$	+3.5	M	+2.9	s	S
$^3J(\text{C5}, \text{H3h})$	+5.5	M	+6.3	l	L
$^3J(\text{C5}, \text{H3l})$	+3.6	M	+2.0	s	S
$^3J(\text{C6}, \text{H3h})$	+4.4	M	+4.0	s	S
$^3J(\text{C6}, \text{H3l})$	+4.5	M	+4.1	s	S

n.o. no se observa el acoplamiento.

Si se combinan los resultados obtenidos para los enlaces C2-C3 y C3-C4, la estereoquímica relativa que se deduce empleando el método de baja temperatura para el enlace C3-C4 da como resultado el modelo N1-C3 *anti*, coincidente con lo predicho experimentalmente (ver figura 162):

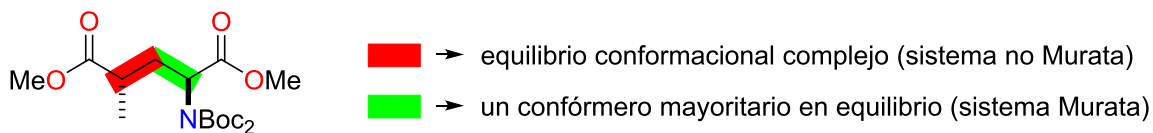


Figura 162. Configuración relativa obtenida para **43** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace.

3.4.3.3. Resultados

Del estudio de los compuestos **25**, **33**, **40-43** y el análisis de los 13 sistemas presentes, se ha llegado a los siguientes resultados (ver figura 163):

- Se han observado 6 *sistemas Murata* con equilibrio entre dos conformeros (etiquetas amarillas).
- Se han identificado 5 *sistemas Murata* con un único conformero (etiqueta verde).
- Se han detectado 2 *sistemas no Murata* (etiquetas rojas), en los que se aplicó la nueva metodología de variación de temperatura. En los dos casos, la estereoquímica relativa obtenida, que coincide con la predicha experimentalmente, se dedujo por la realización de medidas a baja temperatura.

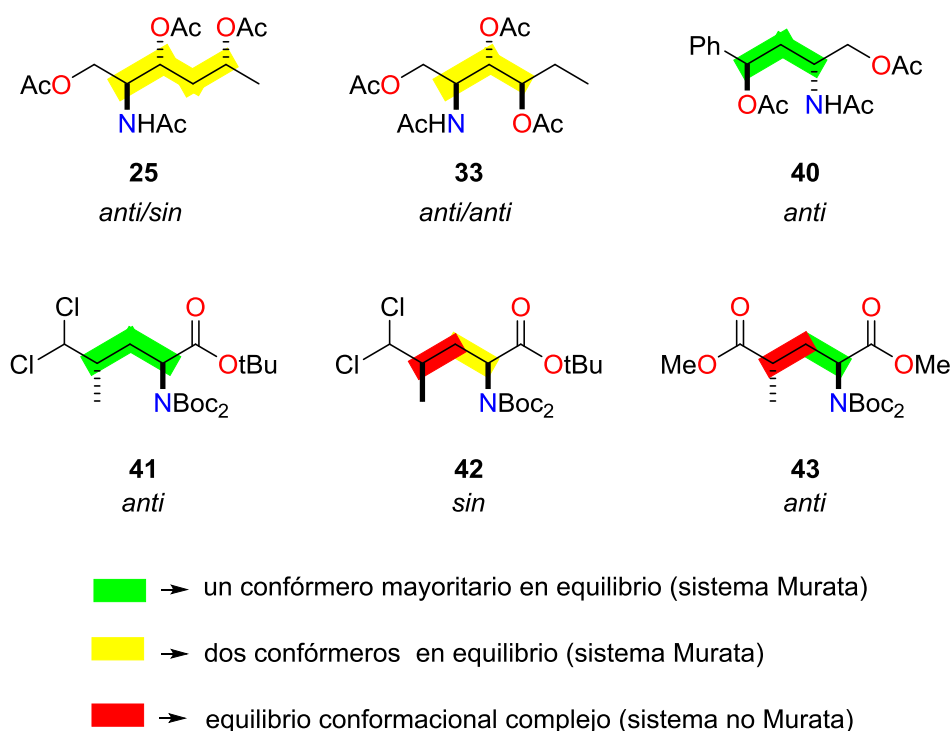


Figura 163. Configuraciones relativas obtenidas para los compuestos **25**, **33**, **40-43** y tipo de sistema presente en torno a cada enlace en cada caso.

3.5. Conclusiones de este capítulo

Se ha llevado a cabo la síntesis y análisis configuracional de una serie de compuestos acíclicos que contienen sustituyentes con átomos de oxígeno, nitrógeno y carbono en disposiciones relativas 1,2 y 1,3 con el fin de buscar sistemas (conjunto de átomos de un enlace C-C en relación 1,2) en los que no se pueda resolver su estereoquímica relativa mediante la metodología de Murata. En dichos casos, se han realizado medidas de las constantes de acoplamiento homo/heteronucleares a baja o alta temperatura y se han comparado con las obtenidas a temperatura ambiente. Esto ha permitido obtener unas tendencias de variación en las constantes de acoplamiento, a partir de las cuales se ha podido deducir la estereoquímica de los centros quirales implicados.

Se han estudiado un total de 14 compuestos, donde todos ellos poseen dos sistemas a excepción de **25**, que presenta tres. De los 29 sistemas estudiados se han encontrado:

- 24 *sistemas Murata*, de los cuales 6 corresponden a la presencia de un único confórmero, representados como etiquetas verdes en los modelos **18A** (enlace C2-C3), **40** (enlaces C1-C2 y C2-C3), **41** (enlace C2-C3 y C3-C4) y **43** (enlace C2-C3) y 18 a un equilibrio entre dos confórmeros, correspondientes a las etiquetas amarillas en los compuestos **16A** (enlace C2-C3 y C3-C4), **16B** (enlace C2-C3), **16C** (enlace C2-C3), **16D** (enlace C2-C3 y C3-C4), **18A** (enlace C2-C3 y C3-C4), **18B** (enlace C2-C3), **18C** (enlace C2-C3 y C3-C4), **18D** (enlace C2-C3), **25** (enlace C2-C3, C3-C4 y C4-C5), **33** (enlace C2-C3 y C3-C4) y **42** (enlace C2-C3).
- 5 *sistemas no Murata*, en los cuales la estereoquímica relativa se dedujo realizando experimentos a alta temperatura, correspondientes a los tres casos de etiquetas rosas para los compuestos **16B** (enlace C3-C4), **16C** (enlace C3-C4) y **18D** (enlace C3-C4) y a baja temperatura, representados como etiquetas rojas en los compuestos **42** (enlace C3-C4) y **43** (enlace C3-C4). La estereoquímica relativa obtenida empleando el nuevo método de variación de temperatura coincide con la establecida previamente por síntesis.

Se puede concluir por tanto que *la nueva metodología* de medida de las constantes de acoplamiento empleando variación de temperatura (alta o baja según cada situación) *permite deducir la estereoquímica relativa en aquellos casos en los que la metodología tradicional de Murata no permite su determinación.*

CAPÍTULO 4
APLICACIÓN DEL MÉTODO DE MURATA
EXTENDIDO A SISTEMAS 1,2 DIMETÍNICOS
NITROGENADOS ACÍCLICOS

4. Aplicación del método de Murata extendido a sistemas flexibles 1,2 dimetínicos nitrogenados

4.1. Antecedentes

Como se puede extraer de las conclusiones del capítulo anterior, el “JBCA” o método de Murata ha sido ampliamente utilizado desde su aparición y se considera un método estandarizado para la asignación de la configuración relativa de cadenas acíclicas polisustituídas. Además de las limitaciones que se presentaron en el capítulo 3, que se pudieron resolver empleando la metodología de temperatura variable, existen otra serie de limitaciones que hay que tener en cuenta:^{27b}

- *Sólo tiene en cuenta confórmeros alternados*, lo cual es correcto habitualmente para sistemas acíclicos que no posean enlaces de hidrógeno intramoleculares. Sin embargo, en el caso de que un confórmero se desvíe 15° o más de la disposición alternada, el análisis puede fallar y llevar a resultados equivocados.

- *El intervalo de variabilidad de las constantes* $^{2,3}J(X,H)$ ($X=C,H$) depende en gran medida de la electronegatividad de los sustituyentes unidos a los carbonos estereogénicos. En algunos casos, tal como se ha visto en el capítulo 2, existe una diferencia de hasta 2 Hz. Por ejemplo, $^2J(C,H)$ para un sistema dioxigenado varía entre -6 y 2 Hz, mientras que en un sistema dinitrogenado se encuentra entre -7 y 3 Hz. Por esta razón, a veces es complicado clasificar cualitativamente las constantes de acoplamiento como pequeñas, medianas o grandes, ya que está sujeta a la elección del intervalo correspondiente, asumiendo que éste sea correcto.

Estos hechos, como ya se comentó en el apartado 1.5 de la introducción, empujaron a Gomez-Paloma y col. a obtener de manera cuantitativa las constantes de acoplamiento para cada par de centros estereogénicos independientes entre sí, utilizando la teoría de funcionales de densidad (DFT).³³ El método consiste en obtener los valores teóricos para los seis rotámeros alternados posibles en torno a un enlace, tres para cada uno de las dos posibles configuraciones *sin* o *anti*, y a continuación compararlos con las constantes de acoplamiento experimentales medidas mediante métodos espectroscópicos de RMN. Esta aproximación, conocida como método de Murata extendido, fue aplicada con éxito por Gomez-Paloma y col. sobre varios sistemas oxigenados, siendo nuestro grupo de investigación pionero en su aplicación sobre sistemas nitrogenados.⁷⁰

En el transcurso de esta tesis doctoral, se intentó obtener de forma teórica el intervalo de valores para sistemas dimetínicos N-X (siendo X un halógeno) de forma análoga a los cálculos que se realizaron para sistemas O-N/N-O y N-N (con sustituyentes azida) en el capítulo 2. Los modelos que se plantearon se presentan en la figura 164, pero desgraciadamente no se obtuvieron los resultados esperados, ya que los valores de las constantes de acoplamiento no se ajustaban a una curva tipo Karplus:

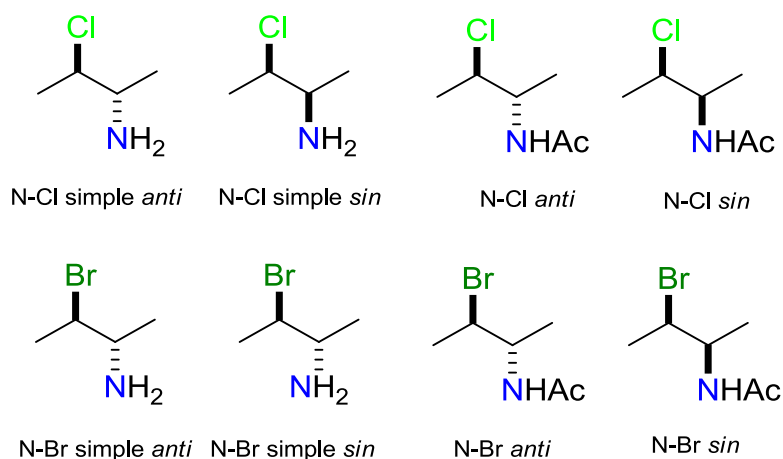


Figura 164. Modelos computacionales N-Cl y N-Br propuestos, de los que no se obtuvieron resultados satisfactorios.

Como ya se mencionó en el capítulo 3, se cree que la causa principal de que los valores calculados obtenidos para $^{2,3}J(\text{C}/\text{H}, \text{H})$ no se ajusten a curvas tipo Karplus se debe a que el par solitario del nitrógeno no se dispone con los mismos ángulos diedros con respecto a las posiciones vecinales, siendo un parámetro adicional que habría que tener en cuenta. La consideración de esta variable adicional induce a pensar en una dependencia tipo superficie de nivel tridimensional.⁴⁰

Este hecho refuerza la idea de emplear el método de Murata extendido principalmente en aquellos casos en los que no se conoce el intervalo de valores de las constantes de acoplamiento.

4.2. Objetivos

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se plantea como objetivo principal para este capítulo comprobar si se puede deducir la configuración relativa *anti* o *sin* de sistemas flexibles 1,2-dimetínicos quirales con presencia de al menos un átomo de nitrógeno, utilizando el método de Murata extendido. Se emplea esta metodología en aquellos casos en los que no sea posible clasificar cualitativamente las constantes de acoplamiento o no se conozca el intervalo de valores correspondiente al sistema de estudio. Para ello se proponen los siguientes objetivos específicos:

a) Diseño, síntesis y estudio estructural de modelos dimetínicos quirales acíclicos con presencia de un átomo de nitrógeno y otro sustituyente en su estructura en disposición relativa 1,2 como los que se muestran en la figura 165:

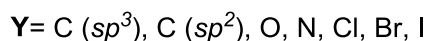
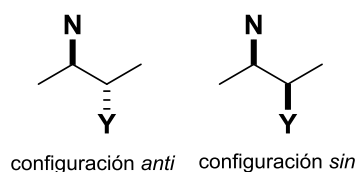


Figura 165. Representación genérica de modelos sintéticos flexibles 1,2-disustituidos.

- b) Medida de las constantes de acoplamiento $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ mediante experimentos HETLOC y/o J -HMBC de los compuestos sintetizados.
- c) Optimización geométrica por métodos DFT de todos los conformeros alternados de configuración *sin* y *anti* de los modelos sintéticos, y cálculo teórico de sus constantes de acoplamiento $^3J(\text{H,H})$ y $^{2,3}J(\text{C,H})$ para dichos conformeros.
- d) Comparación de los datos de RMN obtenidos experimentalmente con los datos calculados teóricamente a nivel DFT empleando la desviación típica.
- e) Comprobación de la viabilidad del análisis en este tipo de estructuras con la posible aplicación a sistemas más complejos y a productos naturales.

4.3. Modelos N-Y (Y= O, N, Cl, Br, I, C)

4.3.1 Diseño de los modelos sintéticos

A partir de la representación genérica de la figura 165, se proponen los siguientes compuestos 1,2-disustituídos para su síntesis (ver figura 166):

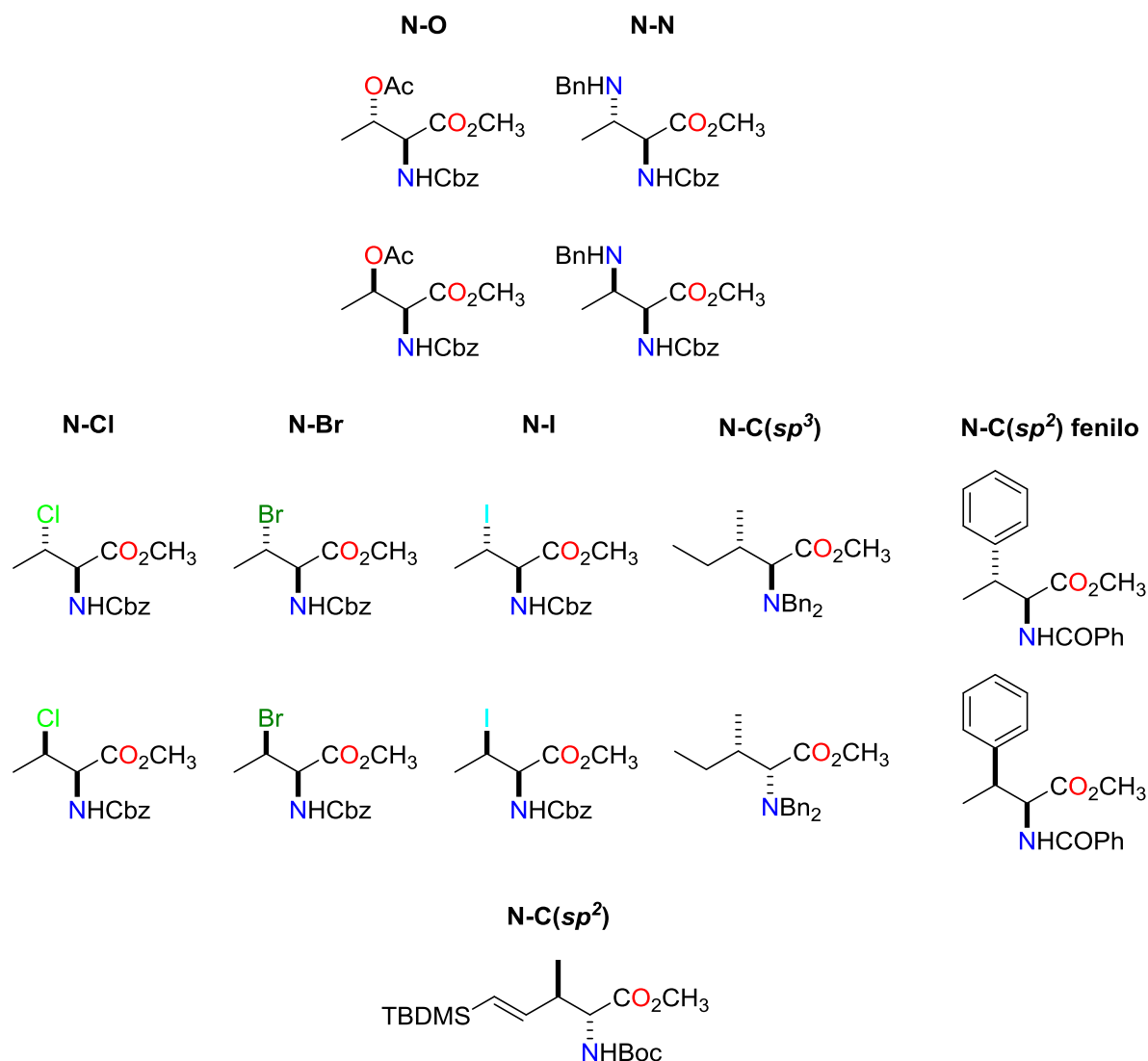


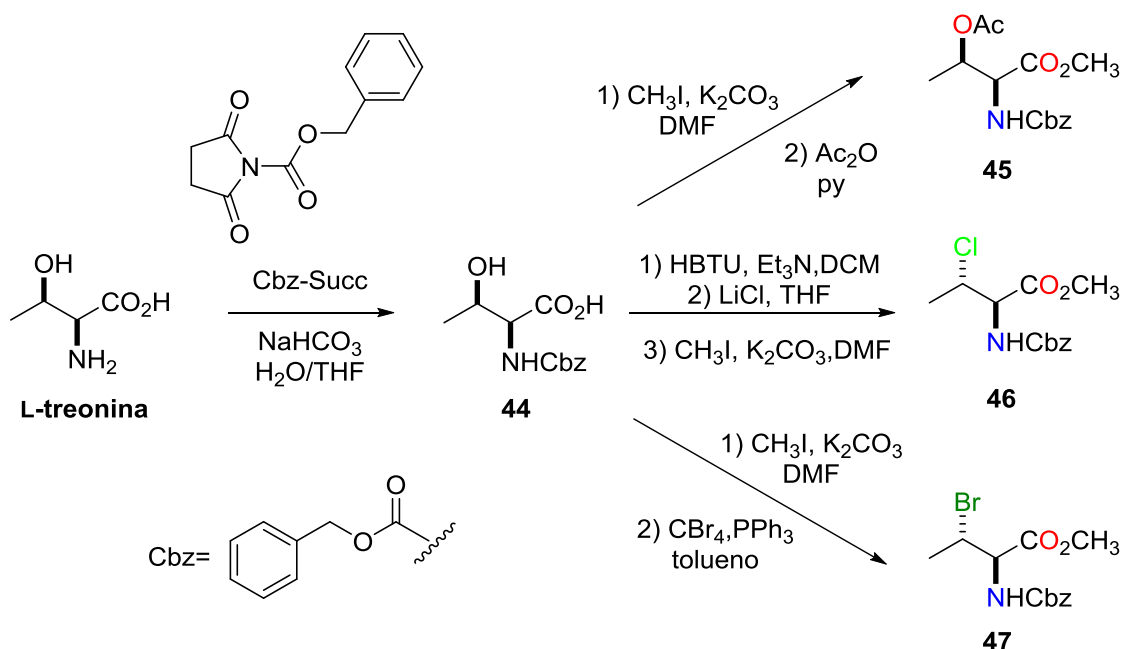
Figura 166. Compuestos correspondientes a los modelos flexibles N-Y propuestos.

4.3.2. Síntesis

La síntesis de estos compuestos fue realizada por otros miembros del grupo de investigación, y en este apartado se explica esquemáticamente los pasos sintéticos que se llevaron a cabo para su obtención final.

4.3.2.1. Síntesis de los compuestos correspondientes a los modelos N-halógeno, N-O y N-N

A partir de la L-treonina se pudieron obtener los compuestos **45**, **46** y **47**, correspondientes a los modelos N-O *sin*, N-Cl *anti* y N-Br *anti*, respectivamente (ver esquema 13):



Esquema 13. Síntesis de los compuestos **45-47**, correspondientes a los modelos N-O *sin*, N-Cl *anti* y N-Br *anti*.

La protección del grupo amino de la L-treonina con *N*-carboxibencilsuccinimida en presencia de bicarbonato sódico y una mezcla de agua/tetrahidrofurano dio lugar al compuesto **44**, que fue transformado en los compuestos **45-47** bajo las siguientes condiciones:

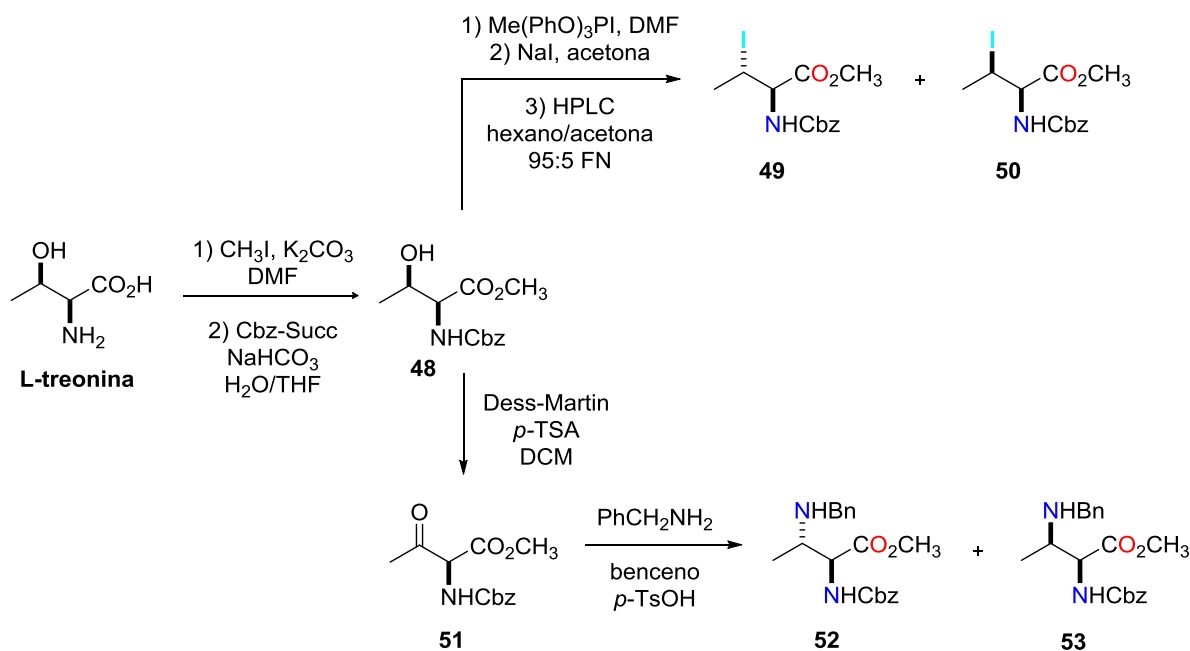
- Con yoduro de metilo y carbonato potásico en dimetilformamida,⁷² seguido de tratamiento con anhídrido acético en piridina,⁴⁴ se obtuvo el compuesto **45**, correspondiente al modelo N-O *sin*, que posee el grupo amino protegido como carbamato, un metil éster y un grupo acetato en la posición beta al metil éster.
- Con HBTU y trietilamina en diclorometano, seguido de tratamiento con cloruro de litio en tetrahidrofurano⁷³ y posteriormente reacción con yoduro de metilo y carbonato potásico en dimetilformamida, dio lugar al compuesto **46** (modelo N-Cl *anti*), que posee un cloro en la posición beta, el grupo amino protegido como carbamato y un metil éster.
- Con yoduro de metilo y carbonato potásico en dimetilformamida, seguido de tratamiento con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en tolueno,⁷⁴ lo que rindió el compuesto **47** (modelo N-Br *anti*) con un bromo en la posición beta, el grupo amino protegido como carbamato y el grupo metil éster.

72. Kurokawa, M.; Shindo, T.; Suzuki, M.; Nakajima, N.; Ishihara, K.; Sugai, T. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 1323-1333.

73. Valls, N.; Borregán, M.; Bonjoch, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3701-3705.

74. Wilson, I.; Jackson, R.F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **2002**, 2845-2850.

También a partir de la L-treonina se pudieron obtener los compuestos correspondientes a los **49-50** y **52-53**, correspondientes a los modelos N-I y N-N, respectivamente (ver esquema 14):

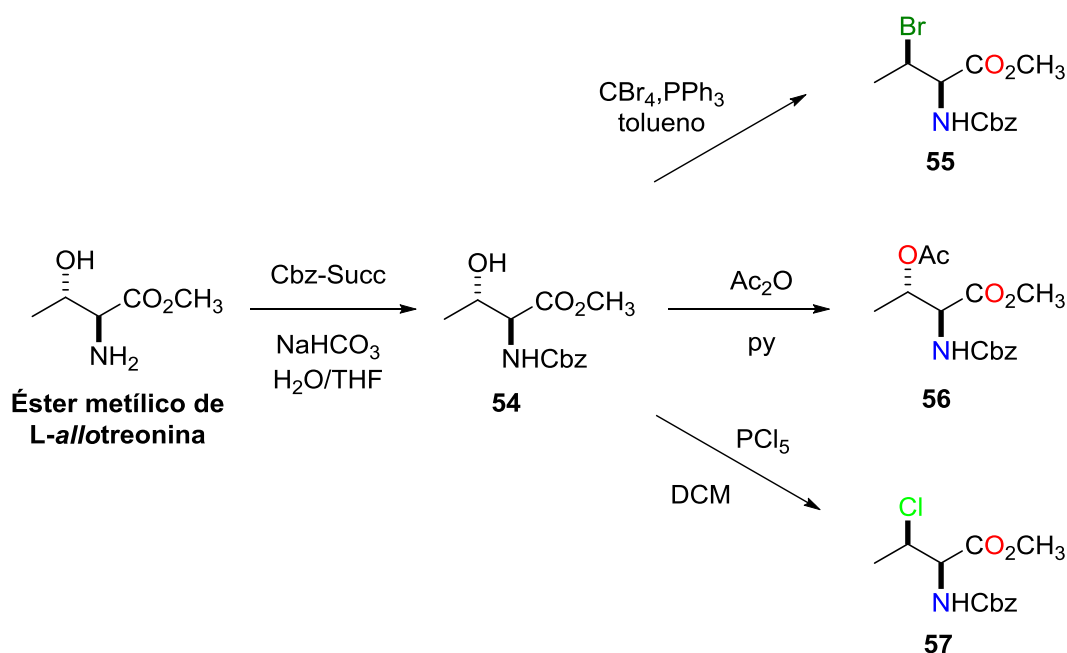


Esquema 14. Síntesis de los compuestos **49-50** y **52-53**, correspondientes a los modelos N-I y N-N.

El tratamiento de la L-treonina con yoduro de metilo y carbonato potásico en DMF⁷² y posteriormente con *N*-carboxibencilsuccinimida en presencia de bicarbonato sódico en una mezcla de agua/tetrahidrofurano, dio lugar al compuesto **48**, que fue transformado en los compuestos **49**, **50**, **52** y **53** bajo las siguientes condiciones:

- Con yoduro de metiltrifenoxifosfonio en dimetilformamida, seguido de yoduro sódico en acetona,⁷⁴ dio lugar a una mezcla de los compuestos **49** y **50** (modelos N-I *anti* y N-I *sin* respectivamente), que se separaron por HPLC en fase normal usando como fase móvil una mezcla de hexano y acetona 95:5.
- Con peryodinano de Dess-Martin en diclorometano en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico, rindió el compuesto **51**, que por tratamiento con bencilamina en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico, dio lugar a los compuestos **52** y **53**, correspondientes a los modelos N-I *anti* y N-N *sin* respectivamente.

A partir del éster metílico de la L-*allotreonina* se obtuvieron los compuestos **55-57**, correspondientes a los modelos N-Br *sin*, N-O *anti* y N-Cl *sin*, tal como se muestra en el esquema 15:



Esquema 15. Síntesis de los compuestos **55-57**, correspondientes a los modelos N-Br *sin*, N-O *anti* y N-Cl *sin*.

El tratamiento del éster metílico de la L-allotreonina con N-carboxibencilsuccinimida en presencia de bicarbonato sódico en una mezcla de agua/tetrahidrofurano, dio lugar al compuesto **54**, con el grupo amino protegido como carbamato, que se transformó en los modelos **55-57** bajo las siguientes condiciones:

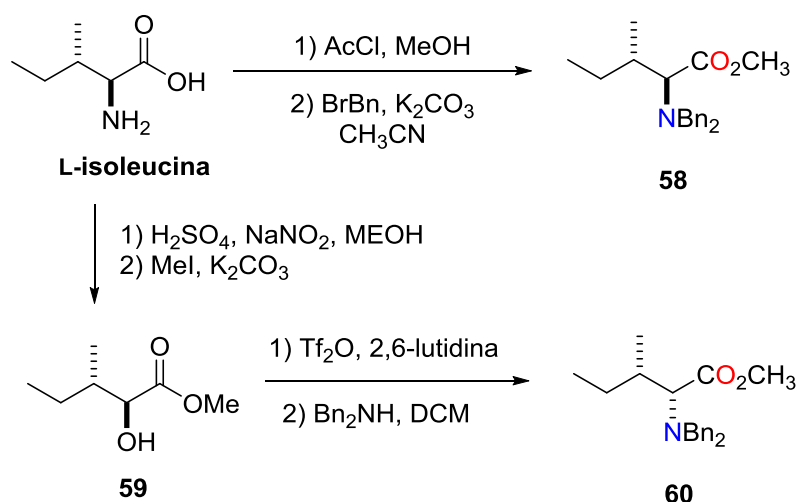
- Con tetrabromuro de carbono y trifetilfosfina en tolueno,⁷⁴ dio lugar al compuesto **55**, correspondiente al modelo N-Br *sin*, con un bromo en posición beta al grupo éster.
- Con anhídrido acético en piridina,⁴⁴ se obtuvo el compuesto **56**, correspondiente al modelo N-O *anti*, con un grupo acetato en posición beta.
- Con pentacloruro de fósforo en diclorometano,⁷⁵ que condujo al compuesto **57** (modelo N-Cl *sin*) con un cloro en posición beta.

4.3.2.2. Síntesis de los compuestos correspondientes a los modelos N-C

4.3.2.2.a) Compuestos correspondientes a los modelos N-C (*sp*³)

A partir de L-isoleucina se obtuvieron los compuestos **58** y **60**, correspondientes a los modelos N-C (*sp*³) *anti* y N-C *sin* (ver esquema 16):

75. Wagner, E.; Becan, L.; Nowakowska, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 265-272.



Esquema 16. Síntesis de los compuestos **58** y **60**, correspondientes a los modelos N-C (sp^3) *anti* y *sin*.

La esterificación de la L-isoleucina con cloruro de acetilo y metanol,⁷⁶ seguido de tratamiento con bromuro de bencilo y carbonato potásico en acetonitrilo⁷⁷ dio lugar al compuesto **58**, correspondiente al modelo N-C (sp^3) *anti*. Por otro lado, la inversión de configuración del carbono α de L-isoleucina para la obtención del compuesto **60** (modelo N-C (sp^3) *sin*), se llevó a cabo mediante la siguiente secuencia sintética: tratamiento con ácido sulfúrico, nitrito sódico y metanol, seguido de yoduro de metilo y carbonato potásico dio el α -hidroxi metil éster **59**, que por posterior tratamiento con anhídrido tríflico, 2,6-lutidina,⁷⁸ seguido de reacción con dibencilamina en diclorometano permitió obtener el compuesto **60**, correspondiente al modelo N-C (sp^3) *sin*.

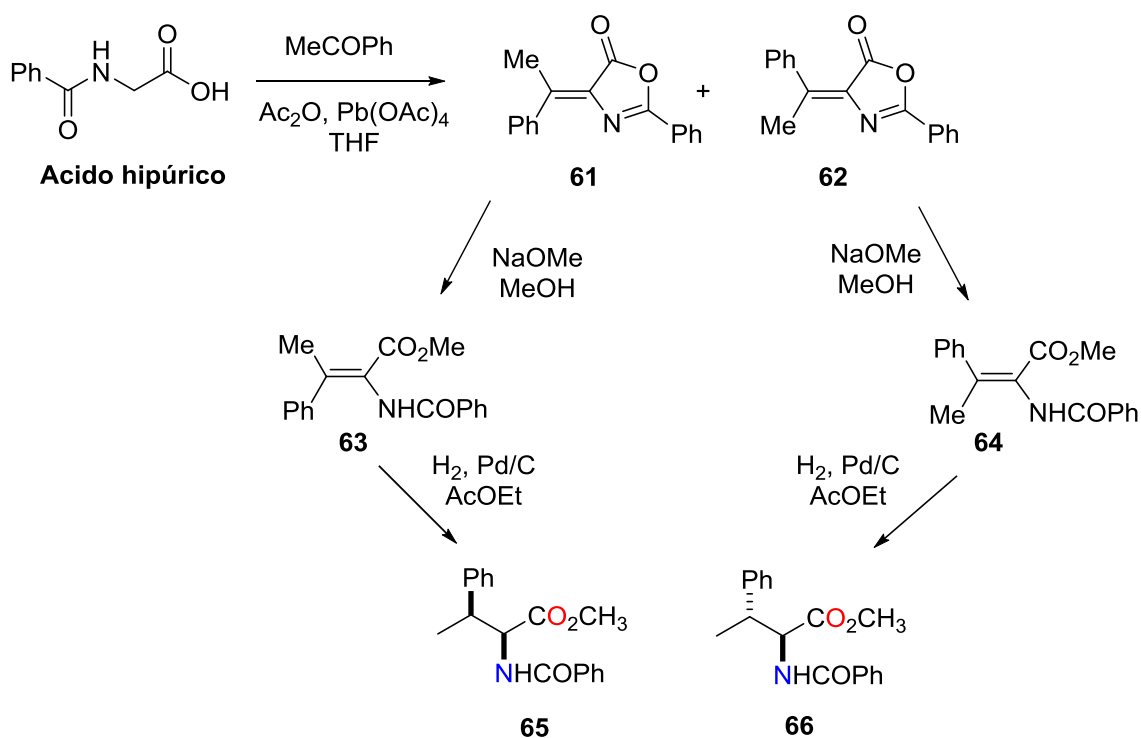
76. Hulme, A.N.; Montgomery, C.H.; Henderson, C.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **2000**, 1837-1845.

77. Laib, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1709-1713.

78. Hoffman, R.V.; Tao, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2292-2297.

4.3.2.2.b) Compuestos correspondientes a los modelos N-C (sp^2) fenilo

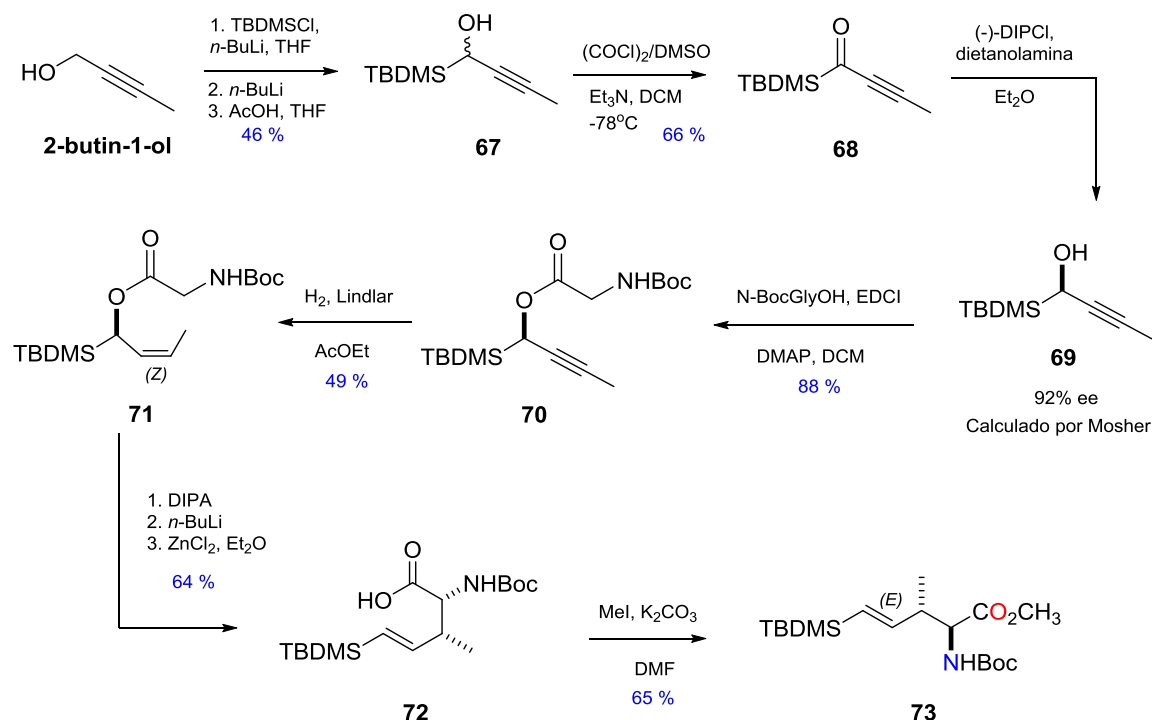
A partir del ácido hipúrico se obtuvieron los compuestos **65** y **66** correspondientes a los modelos N-C (sp^2) fenilo *anti* y *sin*. Se llevó a cabo la síntesis siguiendo la metodología desarrollada por Cativiela y col.⁷⁹ (ver esquema 17):



Esquema 17. Síntesis de los modelos N-C (sp^2) fenilo *anti* y *sin*.

A partir del ácido hipúrico y por reacción con acetofenona, anhídrido acético y acetato de plomo en tetrahidrofurano se pudo obtener una mezcla de las oxazolonas **61** y **62**, isómeros *E* y *Z*, que se separaron por cromatografía en columna eluida con hexano/acetato de etilo (90:10). La metanólisis de **61** y **62**, en presencia de una cantidad catalítica de metóxido sódico, condujo a las olefinas **63** y **64** con retención de la configuración del doble enlace. La hidrogenación de las olefinas tetrasustituidas en presencia de Pd/C y acetato de etilo dio lugar a los compuestos finales **65** y **66**, correspondientes a los modelos N-C (sp^2) fenilo *sin* y N-C (sp^2) fenilo *anti* respectivamente.

79. Alías, M.; López, M.P.; Cativiela, C. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 885-891.

4.3.2.2.c) Compuesto correspondiente al modelo N-C (sp^2)Esquema 18. Síntesis del compuesto **73**, correspondiente al modelo N-C (sp^2).

El tratamiento del alcohol propargílico comercial (2-buten-1-ol) (ver esquema 18) con cloruro de *tert*-butildimetilsilano en presencia de *n*-butillitio y tetrahydrofurano,⁸⁰ posterior adición de más equivalentes de *n*-butillitio y “quenching” con ácido acético condujo al alquino **67**. La oxidación de **67** con cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido⁸¹ en una mezcla de trietilamina y diclorometano dio lugar a la cetona **68**. La reducción asimétrica de **68** con B-clorodiisopinocanfeilborano y dietanolamina en éter dio lugar al alcohol **69** con un exceso enantiomérico de 92%. El alcohol **69** en diclorometano se hizo reaccionar con *N*-Boc-glicina y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en presencia de una cantidad catalítica de la 4-*N,N*-dimetilaminopiridina⁸² para dar el compuesto **70**, que por hidrogenación en presencia del catalizador de Lindlar y acetato de etilo condujo a alqueno **71**. Finalmente, el tratamiento de **71** con diisopropilamina, seguido de *n*-butillitio y cloruro de zinc en éter produjo un reordenamiento sigmatrópico-[3,3] obteniéndose el producto **72**,⁸³ que seguido de una reacción con yoduro de metilo y carbonato potásico en dimetilformamida¹⁴⁴ condujo al compuesto **73** (modelo N-C (sp^2) *anti*).

80. Sakaguchi, K.; Fujita, M.; Suzuki, H.; Higashino, M.; Ohfune, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6589-6592.

81. Kamimura, A.; Kaneno, Y.; Ohta, A.; Matsuura, K.; Fujimoto, Y.; Kakehi, A.; Kanemasa, S. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9613-9620.

82. Sakaguchi, K.; Suzuki, H.; Ohfune, Y. *Chirality*, **2001**, 13, 357-365.

83. (a) Kazmaier, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 998-999. (b) Morimoto, Y.; Takaishi, M.; Kinoshita, T.; Sakaguchi, K.; Shibata, K. *Chem. Commun.* **2002**, 42-43.

4.3.3. Obtención de las constantes de acoplamiento experimentales

Se realizó el estudio de RMN de cada uno de los compuestos sintetizados, de los cuales se conoce la estereoquímica relativa (ver figura 167). Se obtuvieron las constantes de acoplamiento experimentales $^3J(\text{H,H})$, $^3J(\text{C,H})$ y $^2J(\text{C,H})$ mediante los experimentos monodimensionales de RMN ^1H y bidimensionales HETLOC y/o J-HMBC:

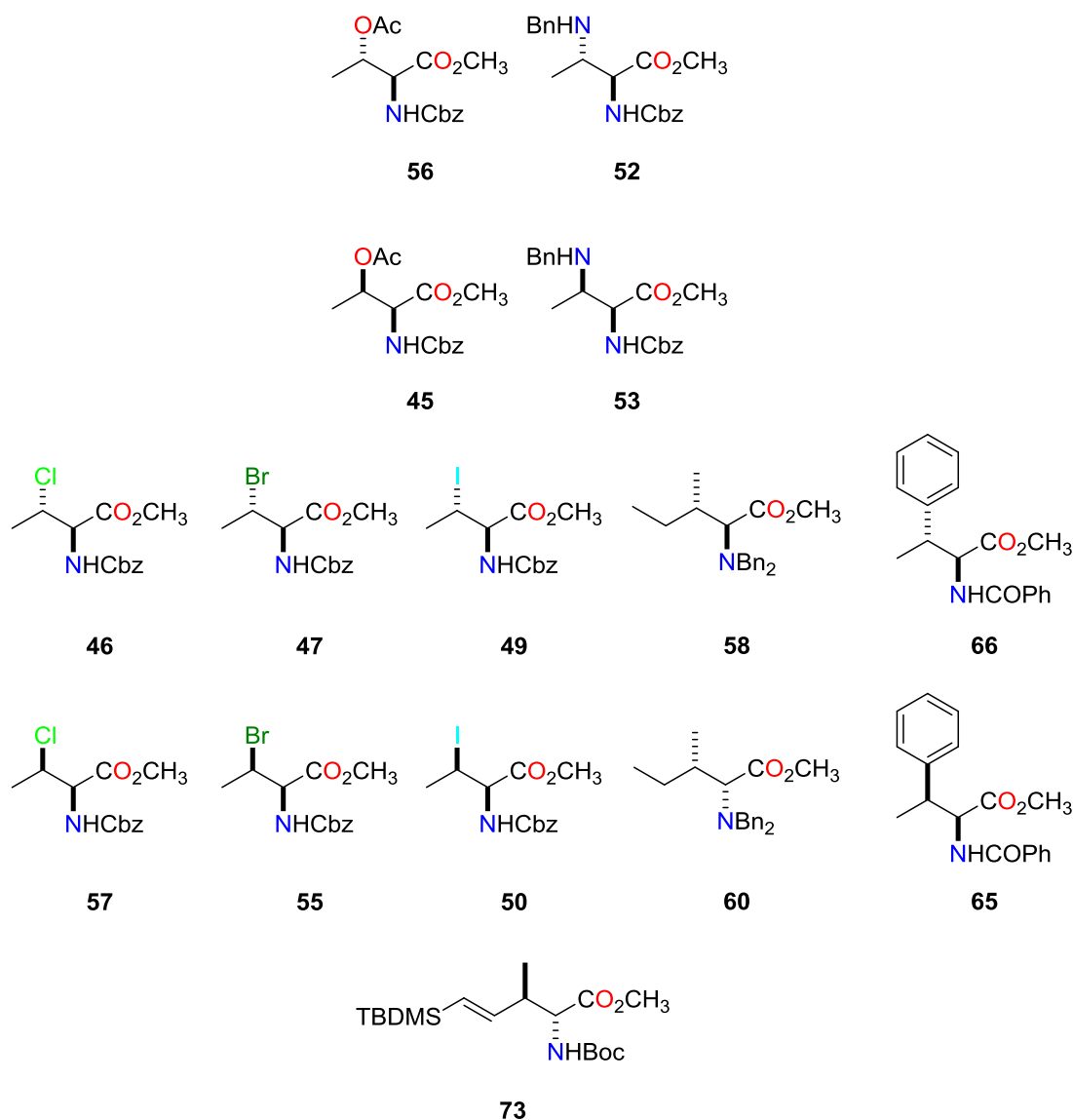


Figura 167. Compuestos sintetizados para su estudio por RMN.

4.3.4. Cálculo teórico de las constantes de acoplamiento

Una vez obtenidos los valores experimentales, se procedió al cálculo teórico de las constantes de acoplamiento. Para dicho cálculo se realizaron los siguientes pasos para cada conformero alternado:

- a) Construcción del modelo con ChemBiodraw³⁷
- b) Optimización molecular por un método semiempírico (PM3) utilizando el programa Gaussian 09.³⁸
- c) Una vez llegado al conformero minimizado en el paso anterior, se optimizaron cada uno de ellos mediante cálculo DFT, teniendo en cuenta dos casos diferentes:
 - c.1) para los modelos N-O, N-N, N-Cl, N-Br y N-C, se empleó como funcional el “Becke Three Parameters Hybrid” B3LYP⁸⁴ y como conjunto base 6-311G(d).
 - c.2) para los modelos N-I, se empleó como funcional el B3LYP y como conjunto base el DGDZVP. Existen ejemplos en la bibliografía que demuestran que para átomos pesados como es el yodo, deben tenerse en cuenta efectos que provocan la distorsión en el cálculo de la componente espín-orbital (SO) de la constante de acoplamiento.⁸⁵ Empleando como conjunto base DGDZVP se reduce el tiempo de cálculo.⁸⁶
- d) Cálculo de las constantes de acoplamiento por DFT a partir del archivo “.out” de la minimización, empleando como funcional el B3LYP. Como conjunto base se utilizó 6-311G (d,p) para los modelos N-O, N-N, N-Cl, N-Br y N-C, y DGDZVP para el modelo N-I.

84. (a) Lee, C. W.; Yang, W.; Parr, R. G.. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785–789. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1997**, 107, 8554-8560.

85. (a) Yatsimirskii, K.B. *Theor. Exp. Chem.* **1995**, 31, 153-157. (b) Kaupp, M.; Malkina, O.L., Malkin, V. G. Pyykkö, P. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 118-126.

86. (a) Yurieva, A.G.; Poleschchuk, O.Kh.; Filimonov, V.D. *J. Struct. Chem.* **2008**, 49, 548-552. (b) Radula-Yanik, K.; Kupka, T.; Ejsmont, Z.D.; Sauer, S.P.A. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, 51, 630-635.

4.4. Comparación de las constantes de acoplamiento teóricas y experimentales

4.4.1. Nomenclatura

Se realiza una comparación de las constantes de acoplamiento experimentales obtenidas de los espectros de RMN con las calculadas para cada uno de los seis posibles conformeros mediante métodos DFT. Se empleará la siguiente nomenclatura:

- **Exp.**, valores experimentales de las constantes de acoplamiento
- **AD** (absolute deviation), diferencia en valor absoluto entre el valor experimental y el calculado, para cada constante de acoplamiento.
- **TAD** (total absolute deviation), suma de todas la diferencias anteriores.
- **MAD** (medium absolute deviation), media de las diferencias entre los valores experimentales y los calculados. MAD: $\Delta[J_{\text{exp}} - J_{\text{teor}}] / n^{\circ} J_{\text{comparadas}}$.
- **anti, g (+) y g(-)**, se refieren a la disposición antiperiplanar (*anti*) o sinclinal (*gauche* (+) y *gauche*(-)) del protón H2 con respecto a H3, para los conformeros alternados de las configuraciones *anti* y *sin*.

A continuación, se presentan las tablas comparativas de los valores de las constantes de acoplamiento experimentales con los valores calculados para cada conformero de las configuraciones *anti* y *sin* para cada modelo. En amarillo se representan las constantes de acoplamiento y su valor experimental. Los valores calculados para las constantes de acoplamiento se representan en granate para los conformeros de configuración *anti* y en azul para los de configuración *sin*.

Para disminuir el tiempo de cálculo, en aquellos casos en que el compuesto estudiado contenga un grupo carboxibencilo (CBz) éste es sustituido por un grupo éster metílico (CO₂CH₃) en las estructuras minimizadas para el cálculo computacional de las constantes de acoplamiento.

4.4.2. Modelos en los que se conoce el intervalo de valores para las constantes de acoplamiento

En este apartado se realizó el estudio de los compuestos **56** y **45**, correspondientes al modelo N-O. Se llevó a cabo la determinación de la configuración realtiva empleando en primer lugar la metodología de Murata, de forma equivalente a los estudios realizados en el capítulo 3. Para ello se emplearon las curvas para un sistema O-N/N-O que se obtuvieron en el capítulo 2 (ver figura 168). A continuación se compararon los resultados experimentales con los valores obtenidos de los cálculos computacionales para cada uno de los seis conformeros posibles (método de Murata extendido).

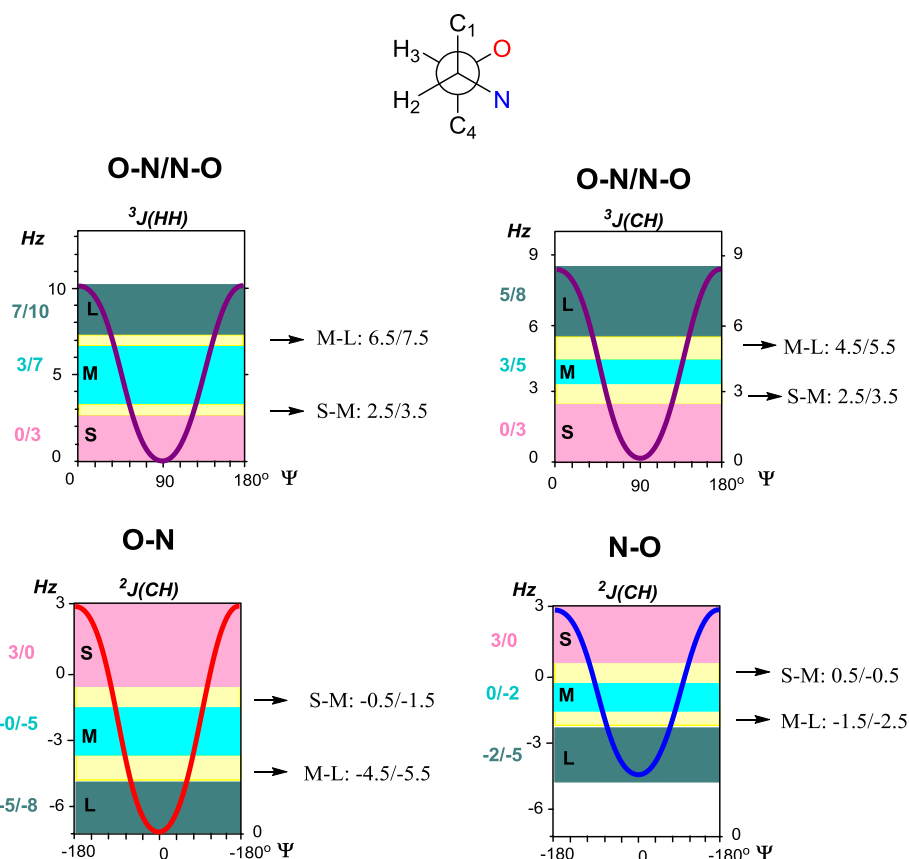


Figura 168. Curvas tipo Karplus de $^3J(H,H)$, $^3J(C,H)$ y $^2J(C,H)$ en función del ángulo diedro para un sistema O-N/N-O.

Debido a la similitud entre los compuestos **56** y **45**, se presentan primero las posibles conformaciones según el método de Murata en torno al enlace C2-C3 y sus correspondientes etiquetas (ver figura 169):

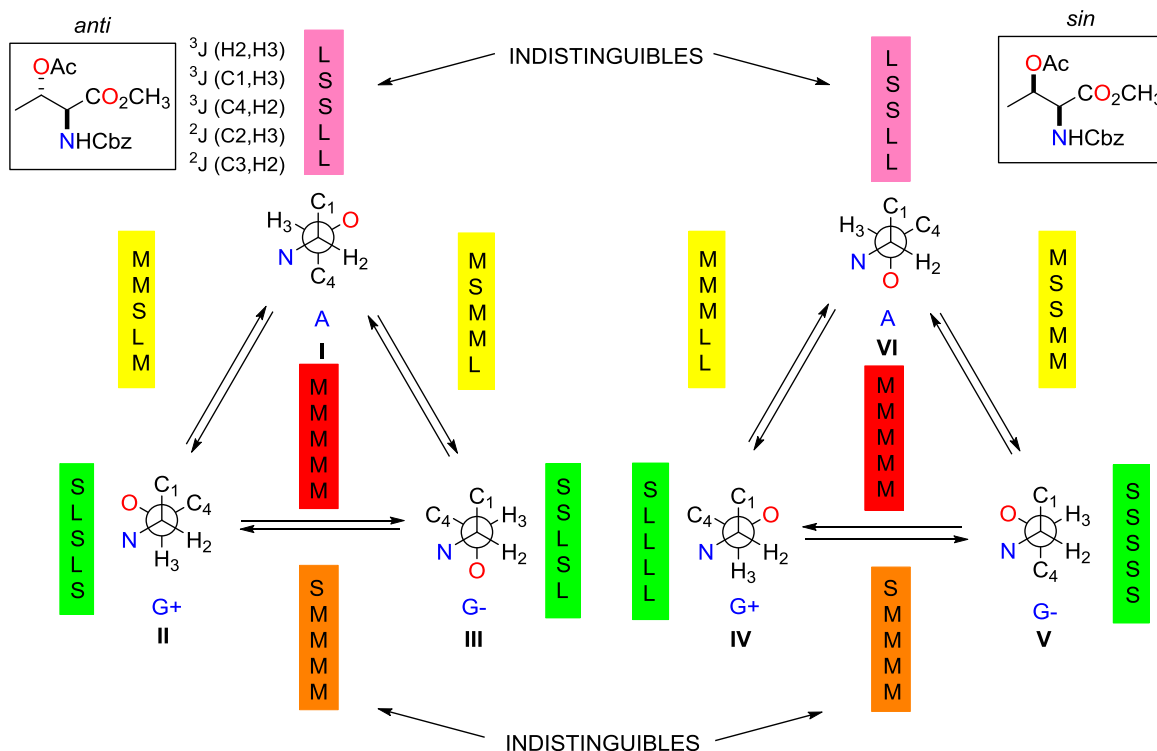


Figura 169. Etiquetas posibles para las distintas conformaciones del modelo N-O en torno al enlace C2-C3.

4.4.2.1. Modelos N-O

4.4.2.1.a) Compuesto 56

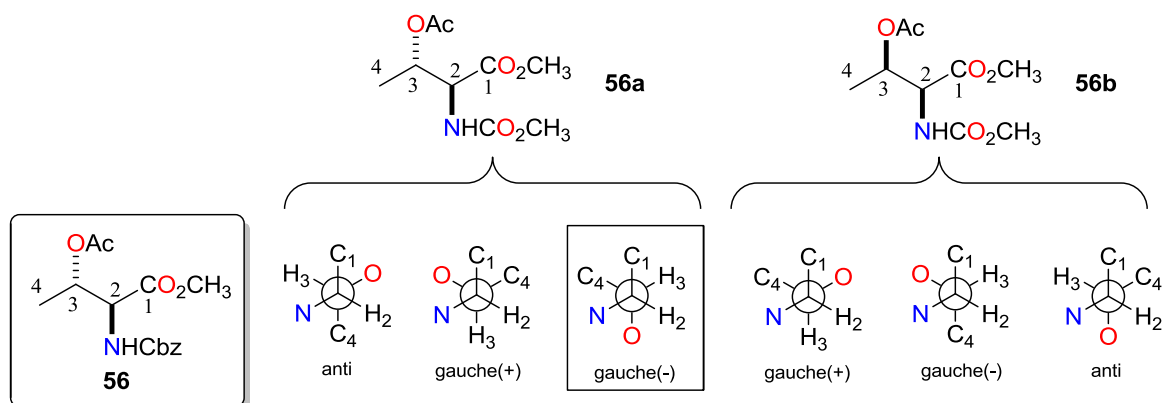
Aplicación del método de Murata para la determinación de la configuración relativa en torno al enlace C2-C3. En la tabla 86 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **56** (modelo N-O *anti*) en torno al enlace C2-C3 (sistema O-N/N-O). La constante $^3J(\text{H2,H3})$ presenta un valor mediano, al igual que $^3J(\text{C4,H2})$, lo que sugiere la presencia de un equilibrio entre conformeros. La constante de acoplamiento $^3J(\text{C1,H3})$ presenta un valor pequeño-mediano, mientras que las constantes $^2J(\text{C2,H3})$ (sistema N-O) y $^2J(\text{C3,H2})$ (sistema O-N) presentan valores medianos-grandes. Aunque se consideren valores extremos para estas tres últimas constantes, la etiqueta que se obtiene (MSMLL) no coincide con ninguna de las etiquetas de la figura 169, por lo que no se puede determinar la estequiometría relativa en torno al enlace C2-C3 por este método.

Tabla 86. Constantes de de acoplamiento homo y heteronucleares de **56** en torno al enlace C2-C3.

3J (H, H) (Hz)	RMN- 1H	Etiqueta Sistema O-N ó N-O
3J (H2,H3)	+3.7	M
nJ (C, H) (Hz)	HETLOC J -HMBC	
3J (C1,H3)	+3.0	S-M
3J (C4,H2)	+3.7	M
2J (C2,H3)	-2.1	M-L ^b
2J (C3,H2)	-4.6	M-L ^a

^aEl carbono acoplado está unido a O, el ángulo diedro es O-C-^NC-H, sistema O-N. ^bEl carbono acoplado está unido a N, el ángulo diedro es N-C-^OC-H, sistema N-O.

Aplicación del método de Murata extendido para la determinación de la configuración relativa en torno al enlace C2-C3. Como alternativa a la metodología de Murata, en la tabla 87 se presentan los valores experimentales del compuesto **56** (modelo N-O *anti*) y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles.

Tabla 87. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **56** (modelo N-O *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.

	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
J	Exp.	<i>anti</i>	AD	$g(+)$	AD	$g(-)$	AD	$g(+)$	AD	$g(-)$	AD	<i>anti</i>	AD
3J (H2,H3)	3.7	9.2	5.5	2.4	1.3	3.2	0.5	3.5	0.2	2	1.7	8.2	4.5
3J (C1,H3)	3	2.2	0.8	9.2	6.2	0.5	2.5	9.3	6.3	1.7	1.3	0.5	2.5
3J (C4,H2)	3.7	3.3	0.4	0.9	2.8	4.8	1.1	4.7	1	1.6	2.1	1.5	2.2
2J (C2,H3)	-2.1	-3.4	1.3	-3	0.9	-1.2	0.9	-2.7	0.6	-0.1	2	-3.6	1.5
2J (C3,H2)	-4.6	-5	0.4	1	5.6	-6.3	1.7	-5.9	1.3	-2.3	2.3	-6.9	2.3
TAD			8.4		16.8		6.7		9.4		9.4		13.0
MAD			1.7		3.4		1.3		1.9		1.9		2.6

Como se puede observar en la tabla 87, por el método de Murata extendido sí se puede determinar la stereoquímica relativa, ya que para el compuesto **56**, el *conformero g(-) de la configuración anti* (remarcado en granate oscuro) es el que

muestra la menor desviación media (MAD). Además, se observa que algunos de los valores obtenidos mediante cálculos computacionales son mayores que el intervalo $^3J(\text{C},\text{H})$ para el sistema O-N/N-O obtenido en el capítulo 2 (ver figura 168). Por ejemplo, $^3J(\text{C1},\text{H3})$ tiene un valor de 9.2 Hz para el conformero *anti-g(+)*, y del mismo modo el conformero *sin-g(+)* presenta un valor de 9.3 Hz para esa misma constante. Esto implicaría que para este compuesto, el intervalo de valores a considerar para $^3J(\text{C},\text{H})$ debería ser más amplio, lo que influiría en la etiqueta obtenida. Este hecho podría explicar por qué no se pudo determinar la estereoquímica relativa por la metodología de Murata, ya que no se pudieron clasificar cualitativamente las constantes de acoplamiento.

4.4.2.1.b) Compuesto 45

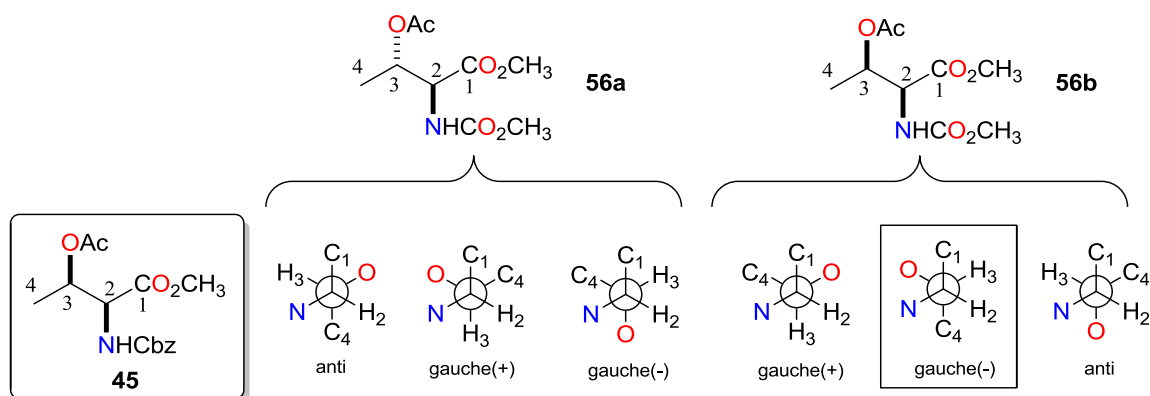
Aplicación del método de Murata para la determinación de la configuración relativa en torno al enlace C2-C3. En la tabla 88 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **45** (modelo N-O *sin*) en torno al enlace C2-C3 (sistema O-N/N-O). La constante $^3J(\text{H2},\text{H3})$ presenta un valor pequeño, lo que sugiere que H2 y H3 se encuentran en disposición sinclinal. Del mismo modo, el valor pequeño de $^3J(\text{C4},\text{H2})$ indica una disposición sinclinal entre C4 y H2. Las constantes de acoplamiento $^3J(\text{C1},\text{H3})$ y $^2J(\text{C2},\text{H3})$ (sistema N-O) presentan valores pequeños-medianos, mientras que $^2J(\text{C3},\text{H2})$ (sistema O-N) presenta un valor mediano. Al igual que para el compuesto **56** del apartado anterior, aunque se consideren valores extremos, la etiqueta que se obtiene (MSSSM) no coincide con ninguna de las etiquetas de la figura 169, por lo que no se puede determinar la estereoquímica relativa en torno al enlace C2-C3 por este método.

Tabla 88. Constantes de de acoplamiento homo y heteronucleares de **45** en torno al enlace C2-C3.

$^3J(\text{H}, \text{H})$ (Hz)	RMN- ^1H	Etiqueta Sistema O-N ó N-O
$^3J(\text{H2},\text{H3})$	+2.4	S
$^nJ(\text{C}, \text{H})$ (Hz)	HETLOC J -HMBC	
$^3J(\text{C1},\text{H3})$	+3.1	S-M
$^3J(\text{C4},\text{H2})$	+1.3	S
$^2J(\text{C2},\text{H3})$	0	S-M ^b
$^2J(\text{C3},\text{H2})$	-2.1	M ^a

^aEl carbono acoplado está unido a O, el ángulo diedro es O-C-N-C-H, sistema O-N. ^bEl carbono acoplado está unido a N, el ángulo diedro es N-C-O-C-H, sistema N-O.

Aplicación del método de Murata extendido para la determinación de la configuración relativa en torno al enlace C2-C3. De nuevo, como en el caso anterior, se presenta en la tabla 89 los valores experimentales del compuesto **45** (modelo N-O *sin*) y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles, como alternativa al método de Murata.

Tabla 89. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **45** (modelo N-O *sin*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.

	<i>sin</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	2.4	9.2	6.8	2.4	0	3.2	0.8	3.5	1.1	2	0.4	8.2	5.8
³ <i>J</i> (C1,H3)	3.1	2.2	0.9	9.2	6.1	0.5	2.6	9.3	6.2	1.7	1.4	0.5	2.6
³ <i>J</i> (C4,H2)	1.3	3.3	2	0.9	0.4	4.8	3.5	4.7	3.4	1.6	0.3	1.5	0.2
² <i>J</i> (C2,H3)	0	-3.4	3.4	-3	3	1.2	1.2	-2.7	2.7	-0.1	0.1	-3.6	3.6
² <i>J</i> (C3,H2)	-2.1	-5	2.9	1	3.1	-6.3	4.2	-5.9	3.8	-2.3	0.2	-6.9	4.8
TAD			16.0		12.6		12.3		17.2		2.4		17.0
MAD			3.2		2.5		2.5		3.4		0.5		3.4

Esta comparación muestra que para el compuesto **45**, el **conformero *g(-)* de la configuración *sin*** (tabla 89, remarcado en azul oscuro) es el que presenta la menor desviación media (MAD), por lo que se puede determinar la estereoquímica relativa empleando el método de Murata extendido. Como en el caso del modelo N-O *anti*, se obtienen valores fuera del intervalo ³*J*(C,H) para el sistema O-N/N-O (ver figura 168) para alguno de los conformeros calculados del modelo N-O *sin*, lo que de nuevo podría explicar por qué no se pudo determinar la estereoquímica relativa por la metodología de Murata.

Por tanto, para estos dos casos en los que se conoce el intervalo de las constantes de acoplamiento, el método de Murata extendido puede ser aplicado de forma efectiva.

4.4.3. Modelos en los que no se conoce el intervalo de valores para las constantes de acoplamiento

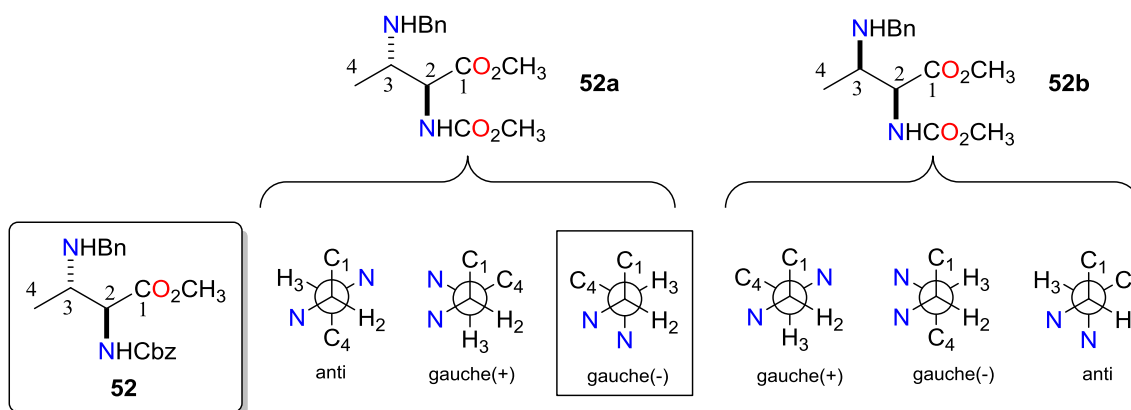
En los compuestos correspondientes a los modelos N-N, N-Cl, N-Br, N-C (sp^3) y N-C (sp^2) se aplicó directamente el método de Murata extendido, ya que no se dispone de un intervalo de valores para los constantes de acoplamiento en estos sistemas.

4.4.3.1. Modelos N-N

4.4.3.1.a) Compuesto 52

Los valores experimentales del compuesto **52** (modelo N-N *anti*) y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles se presentan en la tabla 90.

Tabla 90. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **52** (modelo N-N *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ J(H2,H3)	3.9	8.5	4.6	3.9	0	3.4	0.5	4.9	1	4.3	0.4	8.8	4.9
³ J(C1,H3)	5.6	3.1	2.5	9.5	3.9	0.9	4.7	8.3	2.7	0.8	4.8	1.4	4.2
³ J(C4,H2)	4.1	2.1	2	0.9	3.2	4.8	0.7	4.4	0.3	0.8	3.3	1.8	2.3
² J(C2,H3)	-1.8	-3.2	1.4	-4.5	2.7	-3	1.2	-5.6	3.8	-2.6	0.8	-5.9	4.1
² J(C3,H2)	-5.1	-5.2	0.1	-1.1	4	-4.9	0.2	-4.4	0.7	-2.2	2.9	-3.3	1.8
TAD			10.6		13.8		7.3		8.5		12.2		17.3
MAD			2.1		2.8		1.5		1.7		2.4		3.5

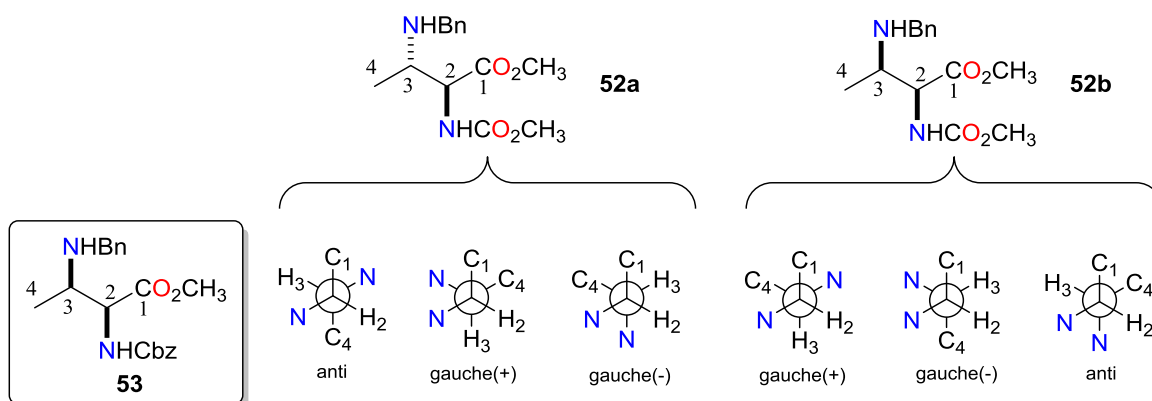
n.l. no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.

Para el compuesto **52**, el *conformero g(-) de la configuración anti* (tabla 90, remarcado en granate oscuro) es el que presenta la menor desviación media (MAD). Por tanto, la configuración relativa deducida por el método de Murata extendido coincide con la predicha experimentalmente.

4.4.3.1.b) Compuesto 53

Los valores experimentales del compuesto **53** (modelo N-N *sin*) y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles se presentan en la tabla 91.

Tabla 91. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **53** (modelo N-N *sin*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>sin</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H ₂ ,H ₃)	2.7	8.5	5.8	3.9	1.2	3.4	0.7	4.9	2.2	4.3	1.6	8.8	6.1
³ <i>J</i> (C ₁ ,H ₃)	2.5	3.1	0.6	9.5	7	0.9	1.6	8.3	5.8	0.8	1.7	1.4	1.1
³ <i>J</i> (C ₄ ,H ₂)	2.7	2.1	0.6	0.9	1.8	4.8	2.1	4.4	1.7	0.8	1.9	1.8	0.9
² <i>J</i> (C ₂ ,H ₃)	0	-3.2	3.2	-4.5	4.5	-3	3	-5.6	5.6	-2.6	2.6	-5.9	5.9
² <i>J</i> (C ₃ ,H ₂)	-4.3	-5.2	0.9	-1.1	3.2	-4.9	0.6	-4.4	0.1	-2.2	2.1	-3.3	1
TAD			11.1		17.7		8		15.4		9.9		15
MAD			2.2		3.5		1.6		3.1		2.0		3.0

Esta comparación indica que para el compuesto **53**, empleando el funcional B3LYP y el conjunto base 6-311G(d), la configuración relativa que se obtiene por comparación con los cálculos teóricos no coincide con la predicha experimentalmente, ya que en este caso la configuración debería ser *sin* y se obtiene *anti*.

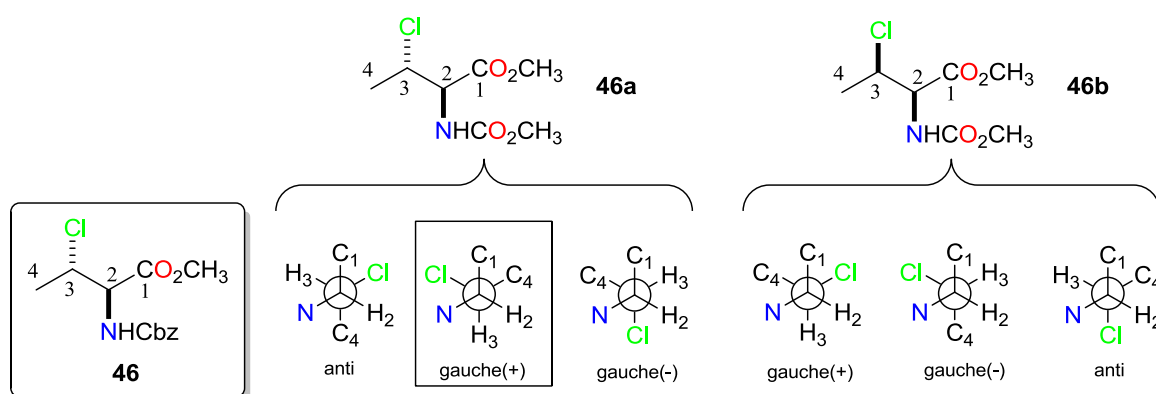
4.4.3.2. Modelos N-halógeno

4.4.3.2.a) Modelo N-Cl

4.4.3.2.a.1. Compuesto 46

En la tabla 92 se presentan los valores experimentales del compuesto **46** (modelo N-Cl *anti*) y los correspondientes valores calculados para los seis confórmeros posibles.

Tabla 92. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **46** (modelo N-Cl *anti*) con las calculadas de los seis confórmeros alternados posibles.



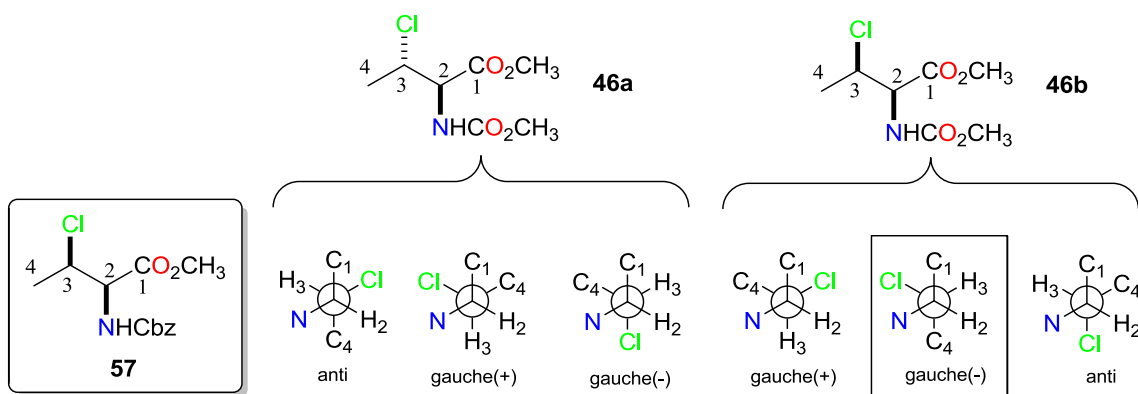
	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	3.9	7.3	3.4	3.4	0.5	3.3	0.6	3.2	0.7	2.3	1.6	9.1	5.2
³ <i>J</i> (C1,H3)	5.6	4	1.6	9.3	3.7	0.9	4.7	8.9	3.3	1.4	4.2	1.5	4.1
³ <i>J</i> (C4,H2)	3	1.6	1.4	1.3	1.7	4.8	1.8	4.8	1.8	1.9	1.1	2.6	0.4
² <i>J</i> (C2,H3)	-4.4	-2.8	1.6	-3.6	0.8	0.8	5.2	-2.7	1.7	0	4.4	-3	1.4
² <i>J</i> (C3,H2)	-2.5	-6.9	4.4	-1.6	0.9	-6.8	4.3	-5.7	3.2	-1	1.5	-5	2.5
TAD			12.4		7.6		16.6		10.7		12.8		13.6
MAD			2.5		1.5		3.3		2.1		2.6		2.7

Para el compuesto **46**, el *confórmero g(+)* de la configuración *anti* (tabla 92, remarcado en granate oscuro) es el que presenta la menor desviación media (MAD), por lo que la configuración relativa deducida por el método de Murata extendido coincide con la predicha experimentalmente.

4.4.3.2.a.2. Compuesto 57

En la tabla 93 se presentan los valores experimentales del compuesto **57** (modelo N-Cl *sin*) y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles:

Tabla 93. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **57** (modelo N-Cl *sin*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>sin</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	2.3	7.3	5	3.4	1.1	3.3	1	3.2	0.9	2.3	0	9.1	6.8
³ <i>J</i> (C1,H3)	3.2	4	0.8	9.3	6.1	0.9	2.3	8.9	5.7	1.4	1.8	1.5	1.7
³ <i>J</i> (C4,H2)	1.9	1.6	0.3	1.3	0.6	4.8	2.9	4.8	2.9	1.9	0	2.6	0.7
² <i>J</i> (C2,H3)	-1	-2.8	1.8	-3.6	2.6	0.8	1.8	-2.7	1.7	0	1	-3	2
² <i>J</i> (C3,H2)	-0.8	-6.9	6.1	-1.6	0.8	-6.8	6	-5.7	4.9	-1	0.2	-5	4.2
TAD			14		11.2		14		16.1		3		15.4
MAD			2.8		2.2		2.8		3.2		0.6		3.1

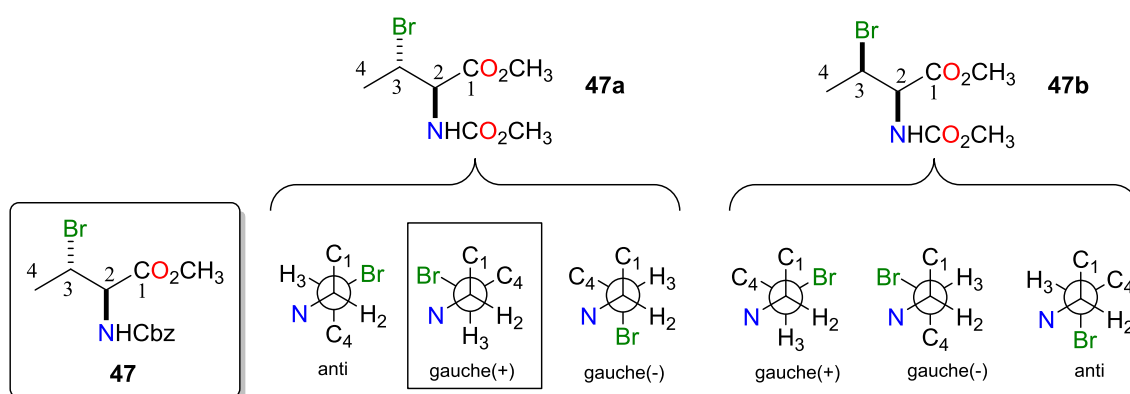
Esta comparación indica que, para el compuesto **57**, el **conformero *g(-)* de la configuración *sin*** (tabla 93, remarcado en azul oscuro) es el que muestra la menor desviación media (MAD). Por tanto, la configuración relativa deducida por el método de Murata extendido coincide con la predicha experimentalmente.

4.4.3.2.b) Modelos N-Br

4.4.3.2.b.1. Compuesto 47

En la tabla 94 se presentan los valores experimentales del compuesto **47** (modelo N-Br *anti*) y los correspondientes valores calculados para los seis confórmeros posibles.

Tabla 94. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **47** (modelo N-Br *anti*) con las calculadas de los seis confórmeros alternados posibles.



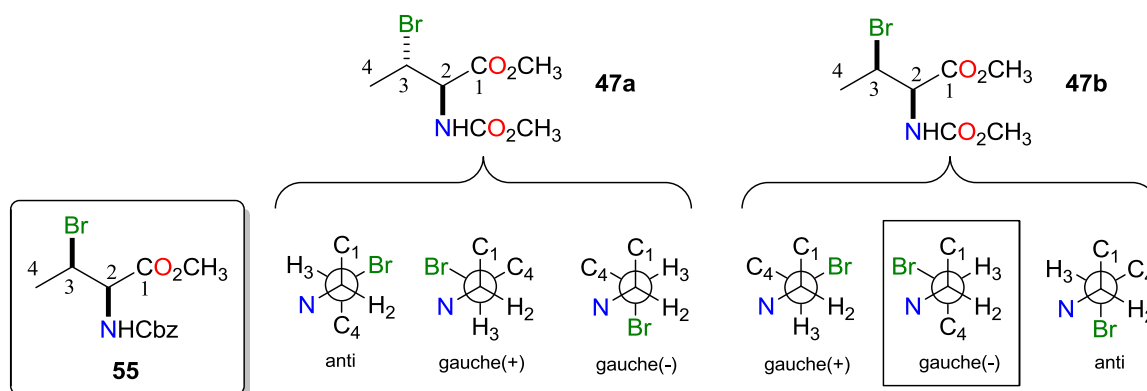
	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g</i> (+)	AD	<i>g</i> (-)	AD	<i>g</i> (+)	AD	<i>g</i> (-)	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H ₂ ,H ₃)	3.4	8	4.6	2.8	0.6	2.6	0.8	5.1	1.7	2.6	0.8	9.3	5.9
³ <i>J</i> (C ₁ ,H ₃)	5.8	3.8	2	8.2	2.4	1	4.8	7.5	1.7	1.5	4.3	1.7	4.1
³ <i>J</i> (C ₄ ,H ₂)	2.7	0.9	1.8	2.9	0.2	4.9	2.2	4.5	1.8	2.1	0.6	2.4	0.3
² <i>J</i> (C ₂ ,H ₃)	-3	-2.5	0.5	-2.3	0.7	0.1	3.1	-1.3	1.7	-4.4	1.4	-5.2	2.2
² <i>J</i> (C ₃ ,H ₂)	-2.8	-6.7	3.9	-1.4	1.4	-5.9	3.1	-2.2	0.6	-1.9	0.9	-1.9	0.9
TAD			12.8		5.3		14		7.5		8		13.4
MAD			2.6		1.1		2.8		1.5		1.6		2.7

Como se puede ver en la tabla 94, para el compuesto **47**, el *confórmero g*(+) de la configuración *anti* remarcado en granate oscuro es el que presenta la menor desviación media (MAD), coincidiendo la configuración relativa deducida por el método de Murata extendido con la predicha experimentalmente.

4.4.3.2.b.2. Compuesto 55

En la tabla 95 se presentan los valores experimentales del compuesto **55** (modelo N-Br *sin*) y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles:

Tabla 95. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **55** (modelo N-Br *sin*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>sin</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	2.5	8	5.5	2.8	0.3	2.6	0.1	5.1	2.6	2.6	0.1	9.3	6.8
³ <i>J</i> (C1,H3)	1	3.8	2.8	8.2	7.2	1	0	7.5	6.5	1.5	0.5	1.7	0.7
³ <i>J</i> (C4,H2)	1.9	0.9	1	2.9	1	4.9	3	4.5	2.6	2.1	0.2	2.4	0.5
² <i>J</i> (C2,H3)	-1.5	-2.5	1	-2.3	0.8	0.1	1.6	-1.3	0.2	-4.4	2.9	-5.2	3.7
² <i>J</i> (C3,H2)	0	-6.7	6.7	-1.4	1.4	-5.9	5.9	-2.2	2.2	-1.9	1.9	-1.9	1.9
TAD			17		10.7		10.6		14.1		5.6		13.6
MAD			3.4		2.1		2.1		2.8		1.1		2.7

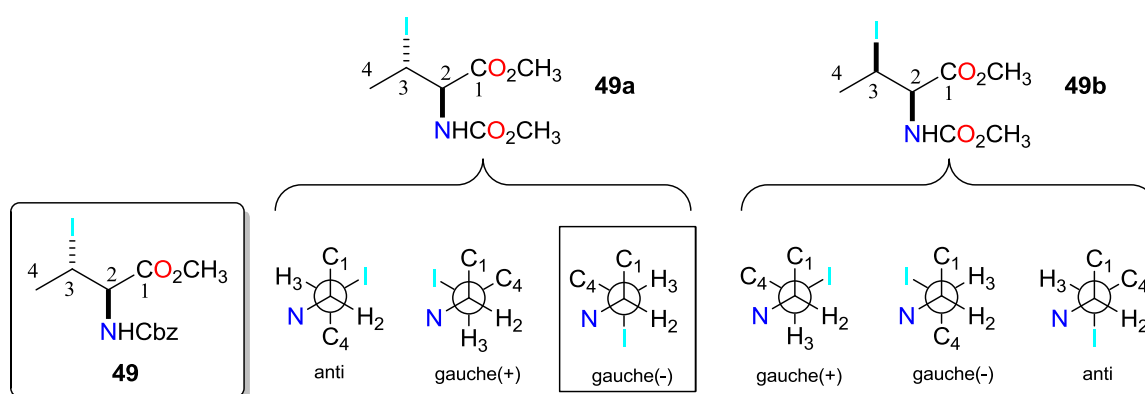
Para el compuesto **55**, el **conformero *g(-)* de la configuración *sin*** (tabla 95, remarcado en azul oscuro) es el que muestra la menor desviación media (MAD). Por tanto, la configuración relativa deducida por el método de Murata extendido coincide con la predicha experimentalmente.

4.4.3.2.c) Modelos N-I

4.4.3.2.b.1. Compuesto 49

En la tabla 96 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el compuesto **49**, correspondiente al modelo N-I *anti*:

Tabla 96. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **49** (modelo N-I *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



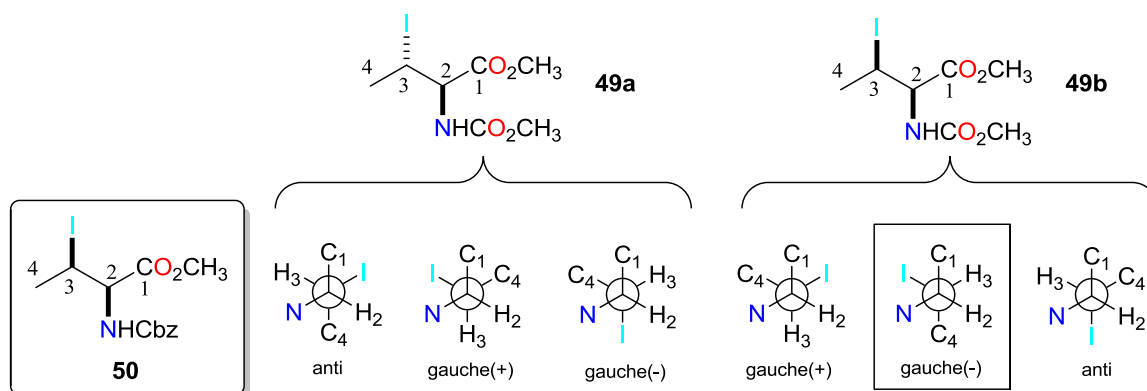
	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	3.8	12.6	8.8	3.9	0.1	3.8	0	4.4	0.6	3.2	0.6	11.6	7.8
³ <i>J</i> (C1,H3)	0	0.7	0.7	8.9	8.9	1.2	1.2	8.2	8.2	1	1	1.7	1.7
³ <i>J</i> (C4,H2)	3.3	3.9	0.6	2	1.3	6.2	2.9	5.1	1.8	2.5	0.8	1.6	1.7
² <i>J</i> (C2,H3)	-3.1	-1.1	2	-3	0.1	-1.3	1.8	-2.9	0.2	1	4.1	-3.2	0.1
² <i>J</i> (C3,H2)	-2.7	-3.4	0.7	1.2	3.9	-5.5	2.8	-3.5	0.8	0.5	3.2	-4.4	1.7
TAD			12.8		14.3		8.7		11.6		9.7		13
MAD			2.6		2.9		1.7		2.3		1.9		2.6

De dicha comparación se deduce que para el compuesto **49**, el **conformero *g(-)* de la configuración *anti*** (tabla 96, remarcado en granate oscuro) es el que presenta la menor desviación media (MAD), por lo que la configuración relativa deducida por el método de Murata extendido coincide con la predicha experimentalmente.

4.4.3.2.b.2. Compuesto 50

En la tabla 97 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el compuesto **50** (modelo N-I *sin*):

Tabla 97. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **50** (modelo N-I *sin*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>sin</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	2.7	12.6	9.9	3.9	1.2	3.8	1.1	4.4	1.7	3.2	0.5	11.6	8.9
³ <i>J</i> (C1,H3)	2.2	0.7	1.5	8.9	6.7	1.2	1	8.2	6	1	1.2	1.7	0.5
³ <i>J</i> (C4,H2)	2.4	3.9	1.5	2	0.4	6.2	3.8	5.1	2.7	2.5	0.1	1.6	0.8
² <i>J</i> (C1,H2)	-0.9	-1.1	0.2	-3	2.1	-1.3	0.4	-2.9	2	1	1.9	-3.2	2.3
² <i>J</i> (C3,H2)	-2.4	-3.4	1	1.2	3.6	-5.5	3.1	-3.5	1.1	0.5	2.9	-4.4	2
TAD			14.1		14		9.4		13.5		6.6		14.5
MAD			2.8		2.8		1.9		2.7		1.3		2.9

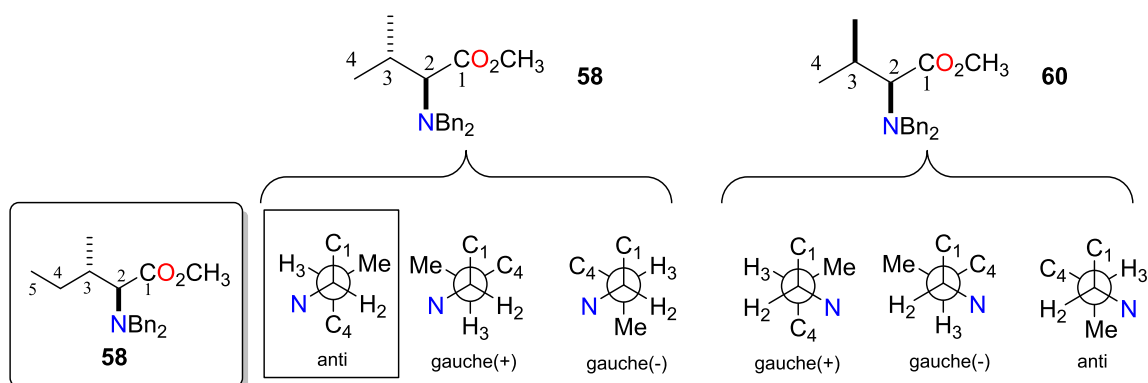
Esta comparación indica que para el compuesto **50** el **conformero *g(-)* de la configuración *sin*** (tabla 97, remarcado en azul oscuro) es el que muestra la menor desviación media (MAD). Por tanto, la configuración relativa deducida por el método de Murata extendido coincide con la predicha experimentalmente.

4.4.3.3. Modelos N-C (sp^3)

4.4.3.3.a) Compuesto 58

En la tabla 98 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para **58**, correspondiente al modelo N-C (sp^3) *anti*:

Tabla 98. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **58** (modelo N-C (sp^3) *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
$^3J(\text{H2,H3})$	10.8	9.4	1.4	5.4	5.4	4.8	6	2.9	7.9	4.2	6.6	9.5	1.3
$^3J(\text{C1,H3})$	0	1.8	1.8	5.5	5.5	0.3	0.3	1.3	1.3	8.7	8.7	0.6	0.6
$^3J(\text{C4,H2})$	2.7	2.3	0.4	5.6	2.9	7	4.3	3.7	1	4.4	1.7	0.8	1.9
$^3J(\text{C6,H2})^*$	1.9	2.1	0.2	5.2	3.3	1.9	0	6.2	4.3	1.7	0.2	4.2	2.3
$^2J(\text{C2,H3})$	-5.8	-4.9	0.9	-4.6	1.2	-2.7	3.1	-1.3	4.5	-4.3	1.5	-5.1	0.7
TAD			4.7		18.3		13.7		19		18.7		6.8
MAD			0.9		3.7		2.7		3.8		3.7		1.4

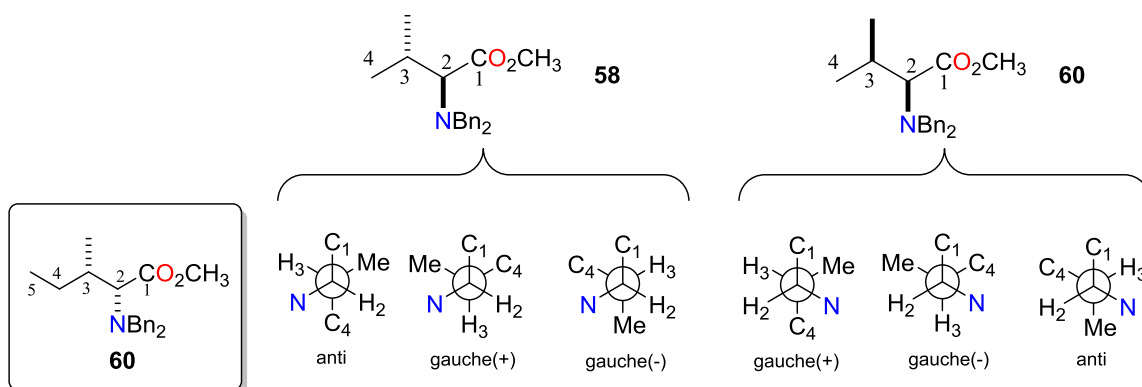
*Se considera C6 el carbono del sustituyente metilo de la posición 3.

Para el compuesto **58**, el conformero que presenta la menor desviación media es el **conformero anti de la configuración anti** (tabla 98, remarcado en granate oscuro), coincidiendo así la configuración relativa deducida por el método de Murata extendido con la predicha experimentalmente.

4.4.3.3.b) Compuesto 60

En la tabla 99 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el compuesto **60**, correspondiente al modelo N-C (sp^3) *sin*:

Tabla 99. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **60** (modelo N-C (sp^3) *sin*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>sin</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
$^3J(\text{H2,H3})$	10.8	9.4	1.4	5.4	5.4	4.8	6	2.9	7.9	4.2	6.6	9.5	1.3
$^3J(\text{C1,H3})$	1.7	1.8	0.1	5.5	3.8	0.3	1.4	1.3	0.4	8.7	7	0.6	1.1
$^3J(\text{C4,H2})$	2.2	2.3	0.1	5.6	3.4	7	4.8	3.7	1.5	4.4	2.2	0.8	1.4
$^3J(\text{C6,H2})^*$	2.2	2.1	0.1	5.2	3	1.9	0.3	6.2	4	1.7	0.5	4.2	2
$^2J(\text{C2,H3})$	-6.5	-4.9	1.6	-4.6	1.9	-2.7	3.8	-1.3	5.2	-4.3	2.2	-5.1	1.4
TAD			3.3		17.5		16.3		19		18.5		7.2
MAD			0.7		3.5		3.3		3.8		3.7		1.4

*Se considera C6 el carbono del sustituyente metilo de la posición 3.

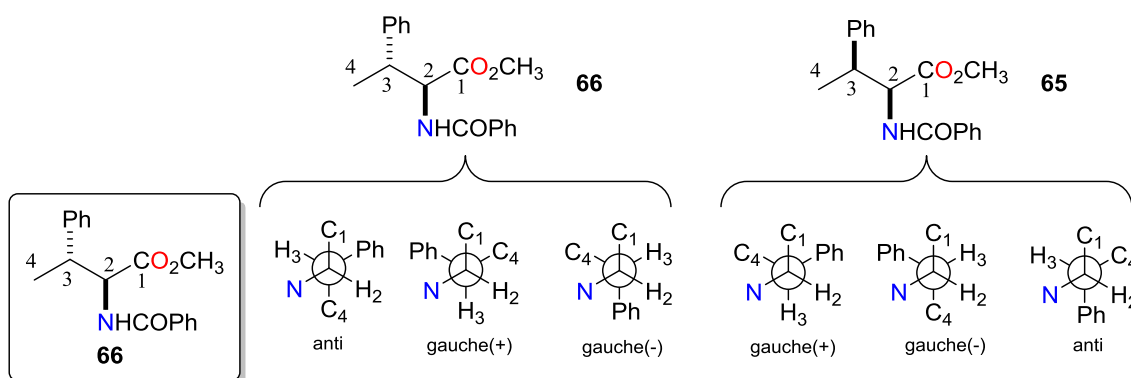
Para el compuesto **60**, empleando el funcional B3LYP y el conjunto base 6-311G(d), la configuración relativa que se obtiene por comparación con los cálculos teóricos no coincide con la predicha experimentalmente, ya que en este caso la configuración debería ser *sin* y se obtiene *anti*.

4.4.3.4. Modelo N-C (sp^2)

4.4.5.2.a) Compuesto 66

En la tabla 100 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el el compuesto **66**, correspondiente al modelo N-C (sp^2) fenilo *anti*:

Tabla 100. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **66** (modelo N-C (sp^2) fenilo *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
$^3J(\text{H2,H3})$	5.4	9.2	3.8	3.7	1.7	2.7	2.7	5.6	0.2	3.3	2.1	8.9	3.5
$^3J(\text{C1,H3})$	2	2.2	0.2	7.1	5.1	1.4	0.6	7.5	5.5	1.1	0.9	1.4	0.6
$^3J(\text{C4,H2})$	2.7	2.3	0.4	2.3	0.4	4.9	2.2	4.9	2.2	2.4	0.3	1	1.7
$^3J(\text{C5,H2})^*$	4.9	1.5	3.4	5.5	0.6	2.5	2.4	0.9	4	5.9	1	2.5	2.4
$^2J(\text{C2,H3})$	-4.4	-3	1.4	-3.9	0.5	-0.8	3.6	-3.3	1.1	0	4.4	-3.5	0.9
TAD			9.2		8.3		11.5		13		8.7		9.1
MAD			1.8		1.7		2.3		2.6		1.7		1.8

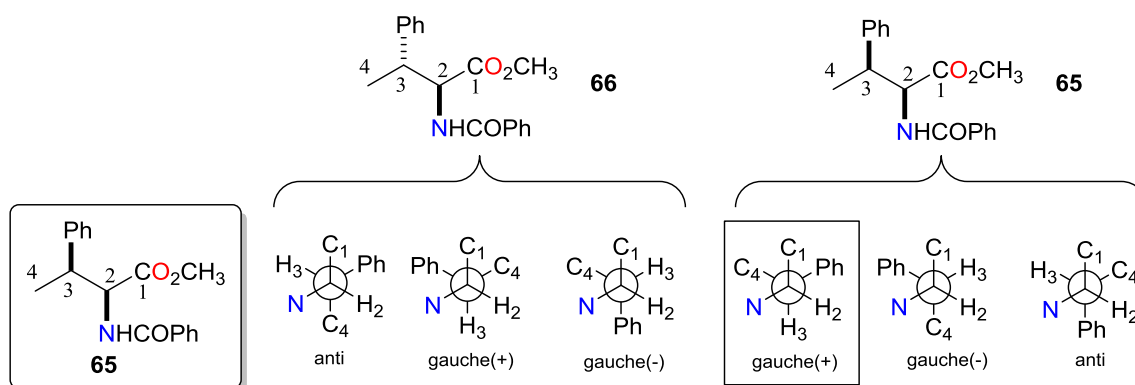
*Se considera C5 el carbono cuaternario del grupo fenilo.

Para el compuesto **66**, la mayoría de constantes presentan un valor medio. Según lo visto en el capítulo 3, habría que pensar en un equilibrio complejo (etiqueta roja figura 88), lo cual queda reflejado en que varios conformeros presentan los mismos valores de MAD.

4.4.5.2.b) Compuesto 65

En la tabla 101 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el compuesto **65**, correspondiente al modelo N-C (sp^2) fenilo *sin*:

Tabla 101. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales **65** (modelo N-C (sp^2) fenilo *sin*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>sin</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	6.6	9.2	2.6	3.7	2.9	2.7	3.9	5.6	1	3.3	3.3	8.9	2.3
³ <i>J</i> (C1,H3)	4.6	2.2	2.4	7.1	2.5	1.4	3.2	7.5	2.9	1.1	3.5	1.4	3.2
³ <i>J</i> (C4,H2)	4.6	2.3	2.3	2.3	2.3	4.9	0.3	4.9	0.3	2.4	2.2	1	3.6
³ <i>J</i> (C5,H2)*	3.6	1.5	2.1	5.5	1.9	2.5	1.1	0.9	2.7	5.9	2.3	2.5	1.1
² <i>J</i> (C2,H3)	-5.5	-3	2.5	-3.9	1.6	-0.8	4.7	-3.3	2.2	0	5.5	-3.5	2
TAD			11.9		11.2		13.2		9.1		16.8		12.2
MAD			2.4		2.2		2.6		1.8		3.4		2.4

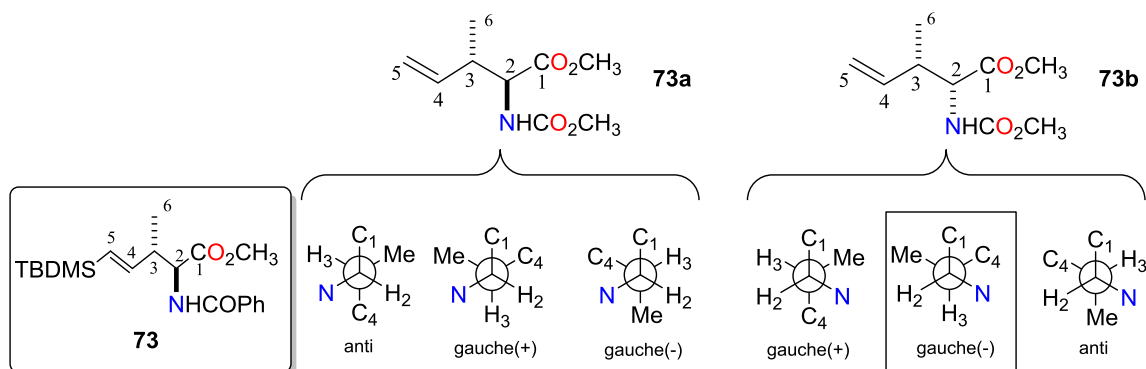
*Se considera C5 el carbono cuaternario del grupo fenilo.

Para el compuesto **65**, el *conformero g(+)* de la configuración *sin* (tabla 101, remarcado en azul oscuro) es el que muestra la menor desviación media (MAD). Por tanto, la configuración relativa deducida por el método de Murata extendido coincide con la predicha experimentalmente.

4.4.5.2.c) Compuesto 73

En la tabla 102 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el compuesto **73**, correspondiente al modelo N-C (sp^2) *anti*. Para disminuir el tiempo de cálculo, el grupo TBDMS no se incluyó en las estructuras minimizadas:

Tabla 102. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **73** (modelo N-C (sp^2) *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	5.5	9.2	3.7	2.6	2.9	2.9	2.6	2.6	2.9	3.9	1.6	9.6	4.1
³ <i>J</i> (C1,H3)	n.l.												
³ <i>J</i> (C4,H2)	6.4	2.4	4	2.8	3.6	5.5	0.9	3.1	3.3	1.2	5.2	4.8	1.6
³ <i>J</i> (C6,H2)*	3.1	2.7	0.4	5.6	2.5	2.8	0.3	5.3	2.2	2.1	1	2.50	0.6
² <i>J</i> (C2,H3)	-4.4	-4.5	0.1	-2.4	2	0	4.4	-1.9	2.5	-5.3	0.9	-4.6	0.2
TAD			8.2		11		8.2		10.9		8.7		6.5
MAD			2.0		2.7		2.0		2.7		2.2		1.6

n.l. no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.*Se considera C6 el carbono del sustituyente metilo de la posición 3.

Empleando el funcional B3LYP y el conjunto base 6-311G(d), la configuración relativa que se obtiene por comparación con los cálculos teóricos no coincide con la predicha experimentalmente para el compuesto **73**, ya que en este caso la configuración debería ser *anti* y se obtiene *sin*.

4.4.4. Resumen de los resultados obtenidos en la comparación de las constantes de acoplamiento teóricas y experimentales

A continuación se presenta una tabla resumen con los resultados obtenidos para cada uno de los compuestos empleando en los cálculos el funcional B3LYP y el conjunto base 6-311G(d), donde se indica si coincide la configuración obtenida de forma teórica con la predicha experimentalmente:

Tabla 103. Resumen de los resultados obtenidos en la comparación de las constantes de acoplamiento teóricas y experimentales para cada modelo N-Y (Y= O, N, Cl, Br, I, C).

MODELO- COMPUESTO	Coincide
N-O <i>anti</i> -56	si
N-O <i>sin</i> -45	si
N-N <i>anti</i> -52	si
N-N <i>sin</i> -53	no
N-Cl <i>anti</i> -46	si
N-Cl <i>sin</i> -57	si
N-Br <i>anti</i> -47	si
N-Br <i>sin</i> -55	si
N-I <i>anti</i> -50	si
N-I <i>sin</i> -49	si
N-C(sp^3) <i>anti</i> -58	si
N-C(sp^3) <i>sin</i> -60	no
N-C(sp^2) fenilo <i>anti</i> -66	Equilibrio complejo
N-C(sp^2) fenilo <i>sin</i> -65	si
N-C(sp^2) <i>anti</i> -73	no

Como se puede observar en la tabla 103, existen tres casos (marcados en color rojo) en los que los resultados obtenidos al realizar la comparación de las constantes de acoplamiento teóricas con las experimentales, la configuración relativa predicha de forma experimental *no coincide* con la obtenida en los cálculos teóricos. Existe un caso de equilibrio complejo (también resaltado en color rojo) donde no es posible determinar la configuración relativa. En los otros once casos (en negro) la configuración relativa obtenida de forma teórica *si coincide* con la predicha experimentalmente.

4.4.5. Cálculo con el funcional de Serianni y col para los modelos N-N y N-C

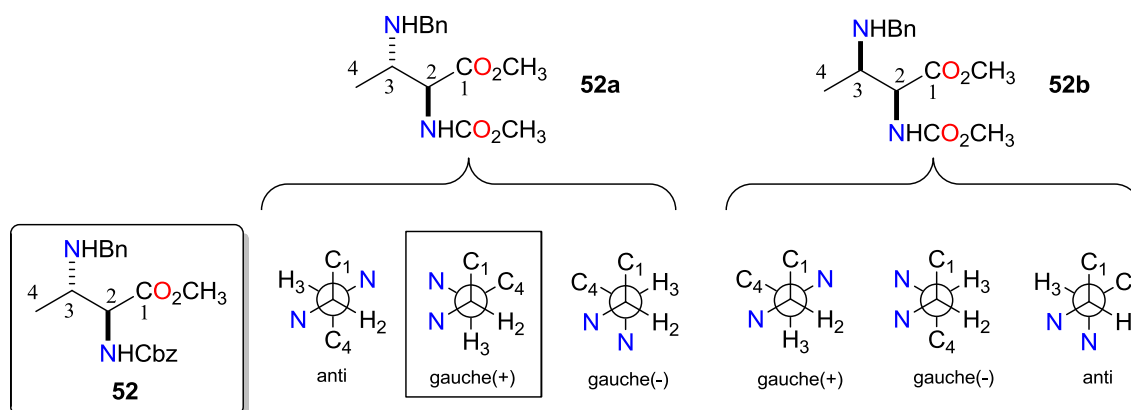
Para aquellos modelos en los que no se obtuvieron los resultados esperados (modelos N-N, N-C (sp^3) y N-C (sp^2)) se propuso como alternativa realizar el cálculo de las constantes de acoplamiento con el funcional desarrollado por Serianni y col.,⁴⁰ que ya se empleó en el capítulo 2 para los modelos computacionales N-O.

4.4.5.1. Modelo N-N

4.4.5.1.a) Compuesto 52

Los valores experimentales del compuesto **52**, correspondiente al modelo N-N *anti* y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles se presentan en la tabla 104.

Tabla 104. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **52** (modelo N-N *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	3.9	13.1	9.2	3.8	0.1	4.8	0.9	6.4	2.5	3.2	0.7	11.6	7.7
³ <i>J</i> (C1,H3)	5.6	2.1	3.5	10.6	5	0.3	5.3	11	5.4	0.6	5	1	4.6
³ <i>J</i> (C4,H2)	4.1	3.7	0.4	1.4	2.7	6.5	2.4	7.6	3.5	2	2.1	2.4	1.7
² <i>J</i> (C2,H3)	-1.8	-5.2	3.4	-2.9	1.1	-0.3	1.5	-0.6	1.2	1.9	3.7	-3.6	1.8
² <i>J</i> (C3,H2)	-5.1	-6	0.9	-3.3	1.8	-6.6	1.5	-5.9	0.8	-4.4	0.7	-6.4	1.3
TAD			17.4		10.7		11.6		13.4		12.2		17.1
MAD			4.1		2.1		2.3		2.7		2.4		3.4

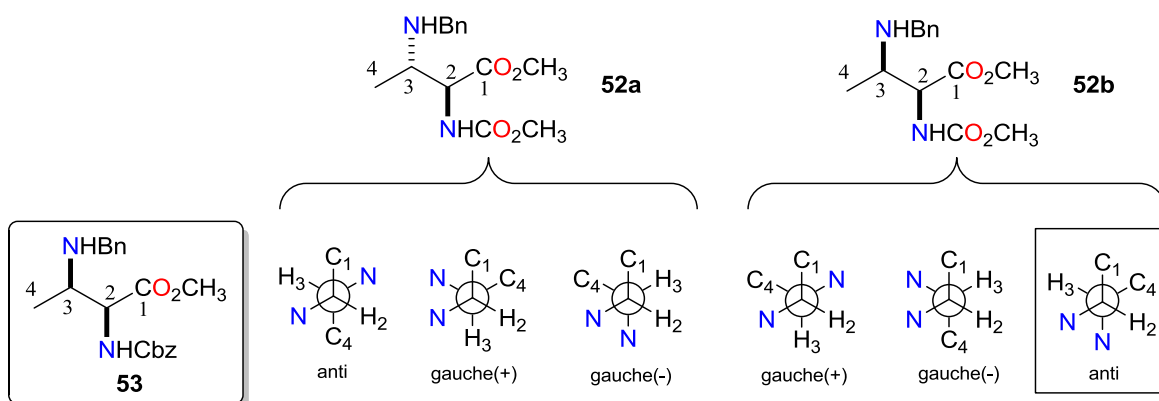
Para el compuesto **52** (modelo N-N *anti*), el **conformero g(+)** de la **configuración anti** (tabla 104, remarcado en granate oscuro) es el que presenta la menor desviación media (MAD). El conformero obtenido empleando el funcional de Serianni (**anti-g(+)** en la tabla 104) es diferente del obtenido con la combinación B3LYP/6-

311G(d) (*anti-g(-)*, ver tabla 90), aunque en ambos casos la configuración resultante es *anti*.

4.4.5.1.b) Compuesto 53

Los valores experimentales del compuesto **53** (modelo N-N *sin*) y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles se presentan en la tabla 105.

Tabla 105. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **53** (modelo N-N *sin*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>sin</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	2.7	13.1	10.4	3.8	1.1	4.8	2.1	6.4	3.7	3.2	0.5	11.6	8.9
³ <i>J</i> (C1,H3)	2.5	2.1	0.4	10.6	8.1	0.3	2.2	11	8.5	0.6	1.9	1	1.5
³ <i>J</i> (C4,H2)	2.7	3.7	1	1.4	1.3	6.5	3.8	7.6	4.9	2	0.7	2.4	0.3
² <i>J</i> (C2,H3)	0	-5.2	5.2	-2.9	2.9	-0.3	0.3	-0.6	0.6	1.9	1.9	-3.6	3.6
² <i>J</i> (C3,H2)	-4.3	-6	1.7	-3.3	1	-6.6	2.3	-5.9	1.6	-4.4	0.1	-6.4	2.1
TAD			18.7		14.4		10.7		19.3		5.1		16.4
MAD			3.7		2.9		2.1		3.9		1.0		3.3

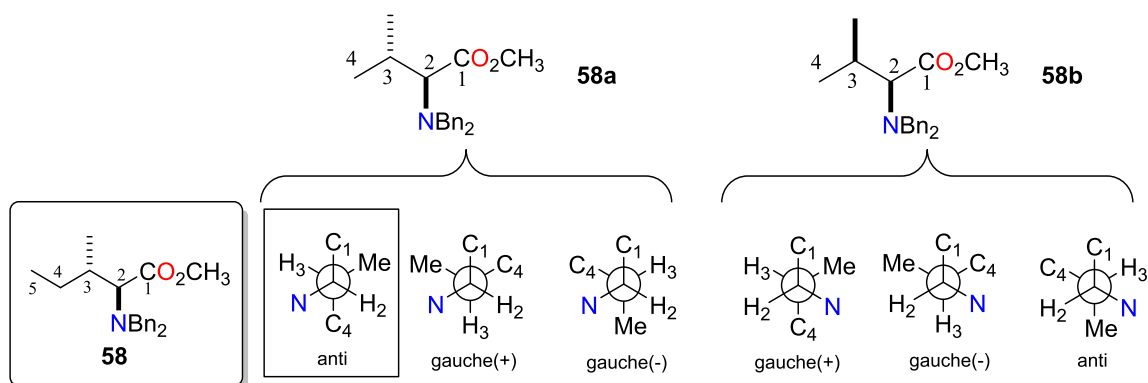
Para el compuesto **53** (modelo N-N *sin*), el *conformero g(-) de la configuración sin* (tabla 105, remarcado en azul oscuro) es el que presenta la menor desviación media (MAD). En este caso, la stereoquímica relativa que se obtiene empleando el funcional de Serianni coincide con la predicha experimentalmente. Este resultado no se había obtenido cuando se empleó la combinación B3LYP/6-311G(d) (ver tabla 91).

4.4.5.2. Modelos N-C (sp^3)

4.4.5.2.a) Compuesto 58

En la tabla 106 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el compuesto **58**, correspondiente al modelo N-C (sp^3) *anti*:

Tabla 106. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **58** (modelo N-C (sp^3) *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g</i> (+)	AD	<i>g</i> (-)	AD	<i>g</i> (+)	AD	<i>g</i> (-)	AD	<i>anti</i>	AD
$^3J(\text{H2}, \text{H3})$	10.8	10.1	0.7	4.3	6.5	3.4	7.4	2	8.8	5.2	5.6	11.8	1
$^3J(\text{C1}, \text{H3})$	0	1.3	1.3	10.7	10.7	0.8	0.8	3.5	3.5	10.9	10.9	1.6	1.6
$^3J(\text{C4}, \text{H2})$	2.7	2.7	0	2.3	0.4	7.5	4.8	3.9	1.2	5.3	2.6	2	0.7
$^3J(\text{C6}, \text{H2})^*$	1.9	2.1	0.2	7.3	5.4	3.1	1.2	5.8	3.9	1.7	0.2	2.3	0.4
$^2J(\text{C2}, \text{H3})$	-5.8	-4.6	1.2	-2.4	3.4	0.2	6	-0.7	5.1	-4.5	1.3	-6.1	0.3
TAD			3.4		26.4		20.2		22.5		20.6		4
MAD			0.7		5.3		4.0		4.5		4.1		0.8

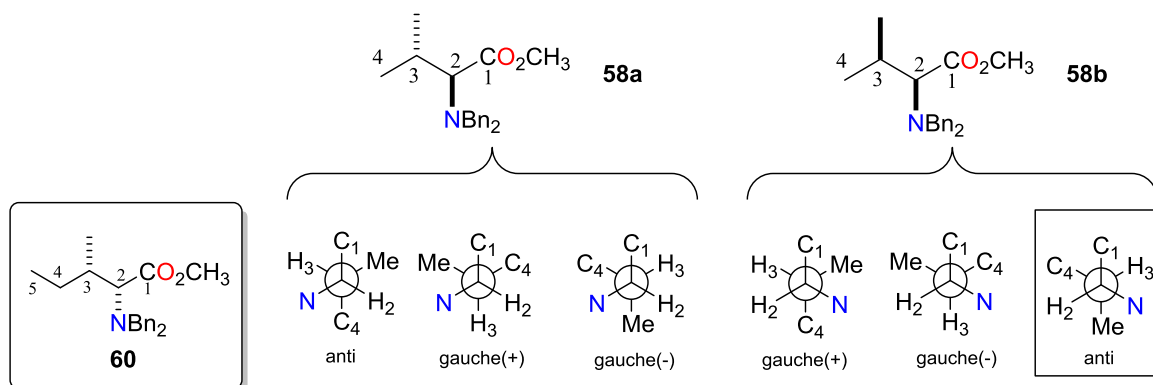
*Se considera C6 el carbono del sustituyente metilo de la posición 3.

Para el compuesto **58** (modelo N-C (sp^3) *anti*), el conformero que presenta la menor desviación media es el **conformero anti de la configuración anti** (remarcado en granate oscuro, tabla 106). Se obtiene el mismo resultado que en la tabla 98, donde se empleó la combinación B3LYP/6-311G(d).

4.4.5.2.b) Compuesto 60

En la tabla 107 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el modelo N-C (sp^3) *sin* (**60**):

Tabla 107. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales del modelo N-C (sp^3) *sin* (**60**) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>sin</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	10.8	10.1	0.7	4.3	6.5	3.4	7.4	2	8.8	5.2	5.6	11.8	1
³ <i>J</i> (C1,H3)	1.7	1.3	0.4	10.7	9	0.8	0.9	3.5	1.8	10.9	9.2	1.6	0.1
³ <i>J</i> (C4,H2)	2.2	2.7	0.5	2.3	0.1	7.5	5.3	3.9	1.7	5.3	3.1	2	0.2
³ <i>J</i> (C6,H2)*	2.2	2.1	0.1	7.3	5.1	3.1	0.9	5.8	3.6	1.7	0.5	2.3	0.1
² <i>J</i> (C2,H3)	-6.5	-4.6	1.9	-2.4	4.1	0.2	6.7	-0.7	5.8	-4.5	2	-6.1	0.4
TAD			3.6		24.8		21.2		21.7		20.4		1.8
MAD			0.7		5.0		4.2		4.3		4.1		0.4

*Se considera C6 el carbono del sustituyente metilo de la posición 3.

Para el compuesto **60** (modelo N-C (sp^3) *sin*), el conformero que presenta la menor desviación media es el **conformero anti de la configuración sin** (tabla 107, remarcado en azul oscuro). Por tanto, empleando el funcional de Serianni, la estereoquímica relativa obtenida coincide con la predicha experimentalmente, para un caso en el que no se obtuvieron buenos resultados empleando la combinación B3LYP/6-311G(d) (ver tabla 99).

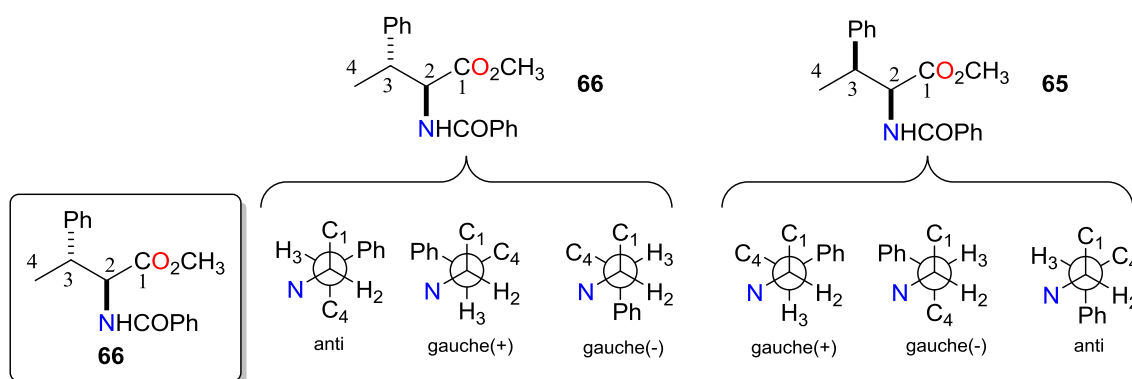
4.4.5.3. Modelo N-C (sp^2)4.4.5.3.a) N-C (sp^2) fenilo

En el caso del modelo N-C (sp^2) fenilo, se consideran dos posibilidades al realizar el cálculo computacional: no fijar el ángulo H-N-C-O de la amida (casos 1 y 2), o fijar la configuración de la amida como trans (ángulo H-N-C-O 180°),⁵⁴ en los casos 3 y 4.

4.4.5.3.a.1. Compuesto 66, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O sin fijar

En la tabla 108 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el compuesto **66**, correspondiente al modelo N-C (sp^2) fenilo *anti*:

Tabla 108. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **66** (modelo N-C (sp^2) fenilo *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g</i> (+)	AD	<i>g</i> (-)	AD	<i>g</i> (+)	AD	<i>g</i> (-)	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	5.4	13.5	8.1	5.1	0.3	3.3	2.1	4.9	0.5	3.4	2	12.7	7.3
³ <i>J</i> (C1,H3)	2	2	0	12.4	10.4	1.1	0.9	12.1	10.1	1.2	0.8	1.7	0.3
³ <i>J</i> (C4,H2)	2.7	2.9	0.2	1.8	0.9	6.6	3.9	6.8	4.1	3.5	0.8	2.5	0.2
³ <i>J</i> (C5,H2)*	4.9	2.2	2.7	7.7	2.8	2.7	2.2	1.8	3.1	7.4	2.5	2.5	2.4
² <i>J</i> (C2,H3)	-4.4	-6	1.6	-3.7	0.7	-1	3.4	-3.8	0.6	-1.5	2.9	-6	1.6
TAD			12.6		15.1		12.5		18.4		9		11.8
MAD			2.5		3.0		2.5		3.7		1.8		2.4

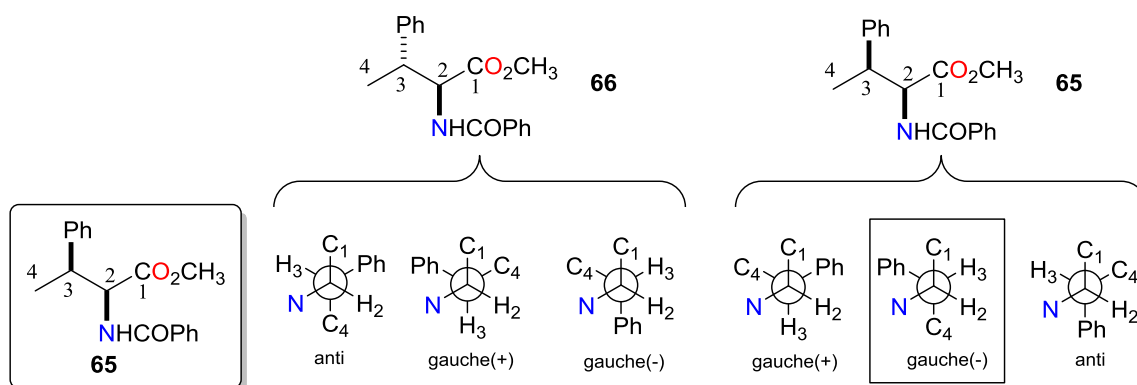
*Se considera C5 el carbono cuaternario del grupo fenilo.

Para el compuesto **66** (modelo N-C (sp^2) fenilo *anti*), la configuración relativa que se obtiene por comparación con los cálculos teóricos *no coincide* con la predicha experimentalmente, ya que en este caso la configuración debería ser *anti* y se obtiene *sin*. Como en el caso del empleo de la combinación B3LYP/6-311G(d) (ver tabla 100), no se puede determinar la configuración relativa por el método de Murata extendido.

4.4.5.3.a.2. Compuesto 65, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O sin fijar

En la tabla 109 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el compuesto **65**, correspondiente al modelo N-C (sp^2) fenilo *sin*:

Tabla 109. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **65** (modelo N-C (sp^2) fenilo *sin*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>sin</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	6.5	13.5	6.9	5.1	1.5	3.3	3.3	4.9	1.7	3.4	3.2	12.7	6.1
³ <i>J</i> (C1,H3)	4.9	2	2.6	12.4	7.8	1.1	3.5	12.1	7.5	1.2	3.4	1.7	2.9
³ <i>J</i> (C4,H2)	3.7	2.9	1.7	1.8	2.8	6.6	2	6.8	2.2	3.5	1.1	2.5	2.1
³ <i>J</i> (C5,H2)*	3.6	2.2	3.8	7.7	1.7	2.7	3.3	1.8	4.2	7.4	1.4	2.5	3.5
² <i>J</i> (C2,H3)	-5.5	-6	0.5	-3.7	1.8	-1	4.5	-3.8	1.7	-1.5	4	-6	0.5
TAD			15.5		15.6		16.6		17.3		13.1		15.1
MAD			3.1		3.1		3.3		3.5		2.6		3.0

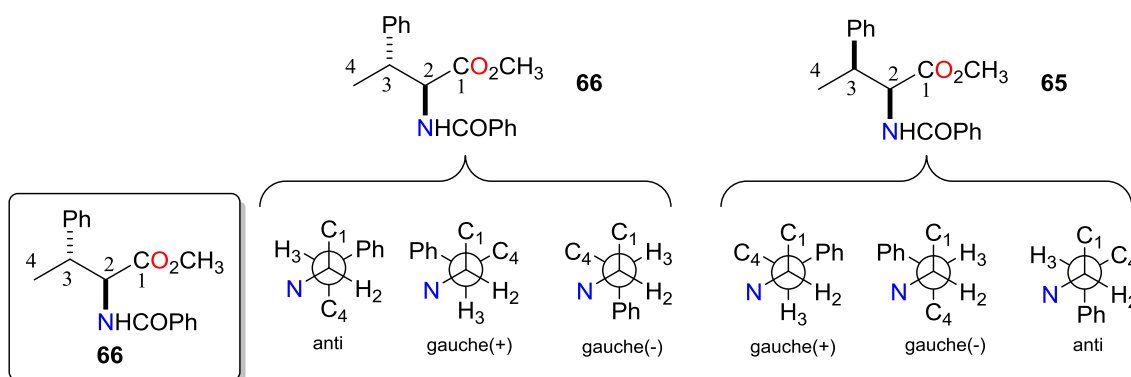
*Se considera C5 el carbono cuaternario del grupo fenilo.

Para el compuesto **65** (modelo N-C (sp^2) fenilo *sin*), el **conformero g(-) de la configuración sin** (tabla 109, remarcado en azul oscuro) es el que muestra la menor desviación media (MAD), obteniéndose el mismo resultado (aunque diferente conformero mayoritario) que cuando se empleó la combinación B3LYP/6-311G(d) para los cálculos (ver tabla 101).

4.4.5.3.a.3. Compuesto 66, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O fijado

En la tabla 110 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el para el compuesto **66**, correspondiente al modelo N-C (sp^2) fenilo *anti*:

Tabla 110. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **66** (modelo N-C (sp^2) fenilo *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g</i> (+)	AD	<i>g</i> (-)	AD	<i>g</i> (+)	AD	<i>g</i> (-)	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	5.4	13.1	7.7	4.7	0.7	5	0.4	4.7	0.7	5.3	0.1	12.7	7.3
³ <i>J</i> (C1,H3)	2	2.1	0.1	12.2	10.2	0.7	1.3	11.2	9.2	0.8	1.2	1.9	0.1
³ <i>J</i> (C4,H2)	2.7	2.7	0	2.3	0.4	7.7	5	7.1	4.4	2.5	0.2	3.2	0.5
³ <i>J</i> (C5,H2)*	4.9	2.5	2.4	7.8	2.9	2.3	2.6	2.3	2.6	8	3.1	2.1	2.8
² <i>J</i> (C2,H3)	-4.4	-6	1.6	-4.2	0.2	-2.5	1.9	-4.2	0.2	-5.9	1.5	-6.2	1.8
TAD			11.8		14.4		11.2		17.1		6.1		12.5
MAD			2.4		2.9		2.2		3.4		1.2		2.5

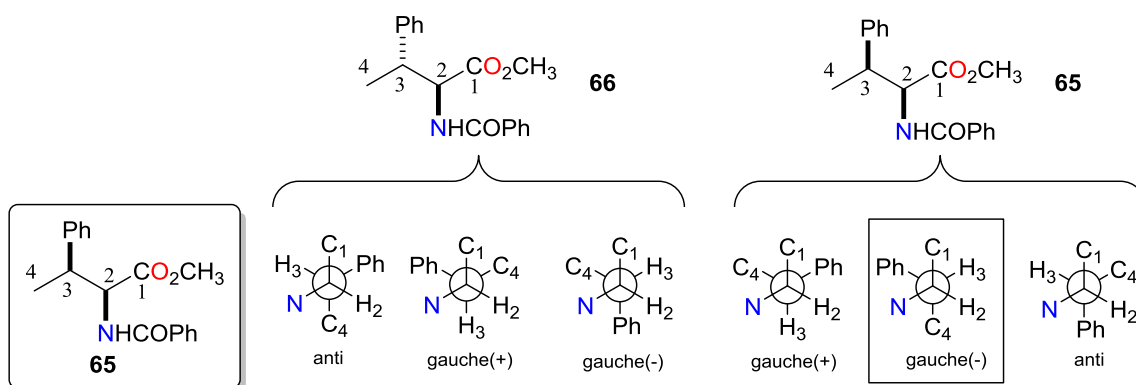
*Se considera C5 el carbono cuaternario del grupo fenilo.

Para el compuesto **66** (modelo N-C (sp^2) fenilo *anti*), la configuración relativa que se obtiene por comparación con los cálculos teóricos no coincide con la predicha experimentalmente, ya que en este caso la configuración debería ser *anti* y se obtiene *sin*. Como en el caso del empleo de la combinación B3LYP/6-311G(d) (ver tabla 100), empleando el funcional de Serianni con el ángulo de la amida sin fijar (ver tabla 108), no se puede determinar la configuración relativa por el método de Murata extendido.

4.4.5.3.a.4. Compuesto 65, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O fijado

En la tabla 111 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el para el compuesto **65**, correspondiente al modelo N-C (sp^2) fenilo *sin*:

Tabla 111. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **65** (modelo N-C (sp^2) fenilo *sin*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>sin</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	6.5	13.1	6.5	4.7	1.9	5	1.6	4.7	1.9	5.3	1.3	12.7	6.1
³ <i>J</i> (C1,H3)	4.9	2.1	2.5	12.2	7.6	0.7	3.9	11.2	6.6	0.8	3.8	1.9	2.7
³ <i>J</i> (C4,H2)	3.7	2.7	1.9	2.3	2.3	7.7	3.1	7.1	2.5	2.5	2.1	3.2	1.4
³ <i>J</i> (C5,H2)*	3.6	2.5	3.5	7.8	1.8	2.3	3.7	2.3	3.7	8	2	2.1	3.9
² <i>J</i> (C2,H3)	-5.5	-6	0.5	-4.2	1.3	-2.5	3	-4.2	1.3	-5.9	0.4	-6.2	0.7
TAD			14.9		14.9		15.3		16		9.6		14.8
MAD			3.0		3.0		3.1		3.2		1.9		3.0

*Se considera C5 el carbono cuaternario del grupo fenilo.

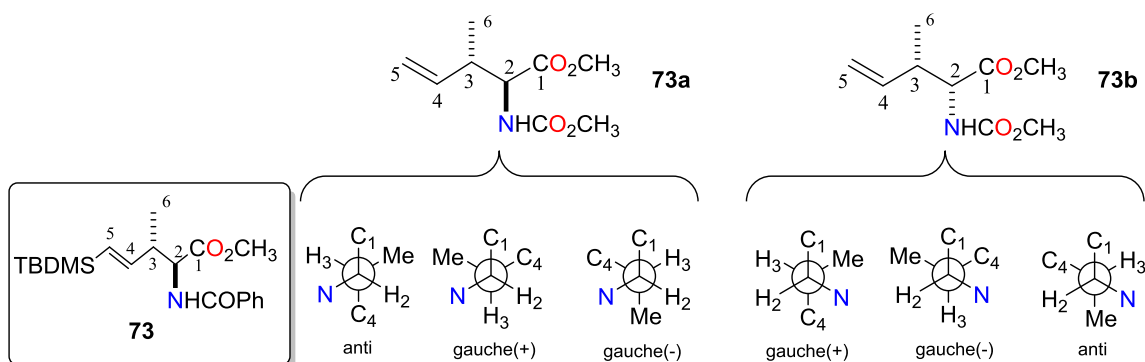
Para el compuesto **65** (modelo N-C (sp^2) fenilo *sin*), el **conformero g(-) de la configuración sin** (tabla 111, remarcado en azul oscuro) es el que muestra la menor desviación media (MAD), obteniéndose el mismo resultado que cuando se empleó el funcional de Serianni con el ángulo de la amida sin fijar (ver tabla 109).

4.4.5.3.b) N-C (sp^2) alilo

4.4.5.3.b.1. Compuesto 73, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O sin fijar

En la tabla 112 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el compuesto **73**, correspondiente al modelo N-C (sp^2) *anti*. Para disminuir el tiempo de cálculo, el grupo TBDMS no se incluyó en las estructuras minimizadas:

Tabla 112. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **73** (modelo N-C (sp^2) *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>g(+)</i>	AD	<i>g(-)</i>	AD	<i>anti</i>	AD
³ <i>J</i> (H2,H3)	5.5	13.5	8	5.1	0.4	3.3	2.2	4.9	0.6	3.4	2.1	12.7	7.2
³ <i>J</i> (C1,H3)	n.l.												
³ <i>J</i> (C4,H2)	6.4	2.9	3.5	1.8	4.6	6.6	0.2	6.8	0.4	3.5	2.9	2.5	3.9
³ <i>J</i> (C6,H2)*	3.1	2.2	0.9	7.7	4.6	2.7	0.4	1.8	1.3	7.4	4.3	2.5	0.6
² <i>J</i> (C2,H3)	-4.4	-6	1.6	-3.7	0.7	-1	3.4	-3.8	0.6	-1.5	2.9	-6	1.6
TAD			14.0		10.3		6.2		2.9		12.2		13.3
MAD			3.5		2.6		1.6		0.7		3.1		3.3

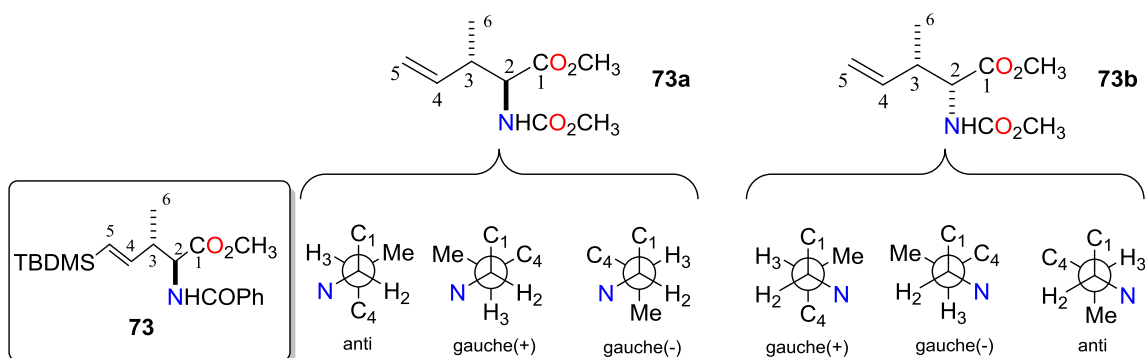
n.l. no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.*Se considera C6 el carbono del sustituyente metilo de la posición 3.

Para el compuesto **73** (modelo N-C (sp^2) *anti*), la configuración relativa que se obtiene por comparación con los cálculos teóricos no coincide con la predicha experimentalmente, ya que en este caso la configuración debería ser *anti* y se obtiene *sin*. Como en el caso del empleo del funcional B3LYP y el conjunto base 6-311G(d) (ver tabla 102), no se puede determinar la configuración relativa por el método de Murata extendido.

4.4.5.3.b.2. Compuesto 73, cálculos realizados con el ángulo H-N-C-O fijado

En la tabla 113 se presentan los valores experimentales y los correspondientes valores calculados para los seis conformeros posibles para el compuesto **73**, correspondiente al modelo N-C (sp^2) *anti*. Para disminuir el tiempo de cálculo, el grupo TBDMS no se incluyó en las estructuras minimizadas:

Tabla 113. Comparación de las constantes de acoplamiento experimentales de **73** (modelo N-C (sp^2) *anti*) con las calculadas de los seis conformeros alternados posibles.



	<i>anti</i>	ANTI						SIN					
<i>J</i>	Exp.	<i>anti</i>	AD	<i>g</i> (+)	AD	<i>g</i> (-)	AD	<i>g</i> (+)	AD	<i>g</i> (-)	AD	<i>anti</i>	AD
$^3J(\text{H2}, \text{H3})$	5.5	11.1	5.6	4.2	1.3	3.4	2.1	4.6	0.9	3.5	2	11.3	5.8
$^3J(\text{C1}, \text{H3})$	n.l.												
$^3J(\text{C4}, \text{H2})$	6.4	2.4	4	2	4.4	6.8	0.4	6.2	0.2	3.4	3	1.8	4.6
$^3J(\text{C6}, \text{H2})^*$	3.1	2.9	0.2	6.2	3.1	3	0.1	2.4	0.7	6.6	3.5	2.6	0.5
$^2J(\text{C2}, \text{H3})$	-4.4	-4	0.4	-5.1	0.7	-0.7	3.7	-4	0.4	-4.3	0.1	-7.7	3.3
TAD			10.2		9.5		6.3		2.2		8.6		14.2
MAD			2.6		2.4		1.6		0.6		2.2		3.6

n.l. no se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento.*Se considera C6 el carbono del sustituyente metilo de la posición 3.

Para el compuesto **73** (modelo N-C (sp^2) *anti*), la configuración relativa que se obtiene por comparación con los cálculos teóricos no coincide con la predicha experimentalmente, ya que en este caso la configuración debería ser *anti* y se obtiene *sin*. Como en el caso del empleo de la combinación B3LYP/6-311G(d) (ver tabla 102) o el funcional de Serianni con el ángulo de la amida sin fijar (ver tabla 112), no se puede determinar la configuración relativa por el método de Murata extendido.

4.4.6. Resumen de los resultados obtenidos en la comparación de las constantes de acoplamiento teóricas y experimentales empleando el funcional de Serianni

A continuación se presenta una tabla resumen donde se comparan los resultados obtenidos para cada uno de los compuestos del apartado 4.4.5 empleando la combinación B3LYP/6-311G(d) o el funcional de Serianni y col. Se indica en cada caso si coincide la configuración obtenida de forma teórica con la predicha experimentalmente:

Tabla 114. Resumen de los resultados obtenidos en la comparación de las constantes de acoplamiento teóricas y experimentales para cada modelo N-N, N-C(sp^3) y N-C (sp^2).

MODELO-COMPUESTO	FUNCIONAL B3LYP	FUNCIONAL SERIANNI
N-N <i>anti</i> - 52	si	si
N-N <i>sin</i> - 53	no	si
N-C(sp^3) <i>anti</i> - 58	si	si
N-C(sp^3) <i>sin</i> - 60	no	si
N-C(sp^2) fenilo <i>anti</i> - 66	Equilibrio complejo	no
N-C(sp^2) fenilo <i>anti</i> - 66 ángulo H-N-C-O fijado	-	no
N-C(sp^2) fenilo <i>sin</i> - 65	si	si
N-C(sp^2) fenilo <i>sin</i> - 65 ángulo H-N-C-O fijado	-	si
N-C(sp^2) <i>anti</i> - 73	no	no
N-C(sp^2) <i>anti</i> - 73 ángulo H-N-C-O fijado	-	no

Como se puede observar en la tabla 114, existen cuatro casos (marcados en color rojo) en los que los resultados obtenidos al realizar la comparación de las constantes de acoplamiento teóricas con las experimentales, la configuración relativa obtenida de forma teórica *no coincide* con la predicha experimentalmente. Todos ellos tienen en común que el sustituyente carbonado posee hibridación sp^2 . En los otros seis casos (marcados en negro) la configuración relativa obtenida de forma teórica *si coincide* con la predicha experimentalmente. Empleando el funcional de Serianni y col. se consigue resolver la estereoquímica relativa de los compuestos **53** y **60**, que no se pudieron resolver empleando la combinación B3LYP/6-311G(d).

4.5. Conclusiones de este capítulo

Se ha propuesto la aplicación del método de Murata extendido para aquellos sistemas nitrogenados en los que no se puede aplicar el método de Murata original, bien porque no es posible clasificar cualitativamente las constantes de acoplamiento, o bien porque no se conoce el intervalo de valores de las constantes de acoplamiento $^{2,3}J(\text{C}/\text{H},\text{H})$. Después del estudio de los diferentes modelos N-Y, siendo Y=O, N, Cl, Br, I, C, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- La combinación B3LYP/6-311-G(d) no es la más indicada para hacer cálculos teóricos de constantes de acoplamiento $^{13}\text{C}-^1\text{H}$, ya que no se obtuvieron resultados satisfactorios en todos los modelos. Se observaron discrepancias para cuatro casos en los que la comparación de las constantes experimentales con las teóricas no da el resultado esperado. Las posibles causas que expliquen estas discrepancias son:

- Al realizar la minimización de los conformeros, en el archivo “.out” los ángulos entre átomos se desviaron de los valores del archivo de entrada inicial “.gjf” debido a que no se usó el módulo “freeze” del programa Gaussian, como en el caso de los cálculos computacionales realizados en el capítulo 2. Esa pequeña desviación en los ángulos diedros afectaría a los valores de las constantes de acoplamiento obtenidas por DFT, y podría influir en los resultados finales.
- Al realizar la comparación de los resultados teóricos y los experimentales se supone que sólo está presente un conformero. En ningún caso se considera que pueda existir un equilibrio entre dos o más conformeros, lo cual es posible para este tipo de modelos 1,2 disustituídos según se observó en el estudio de los compuestos del capítulo 3, similares a los de este capítulo.

- Para aquellos casos en los que la combinación B3LYP/6-311-G(d) no dio los resultados esperados, el empleo del funcional desarrollado por Serianni y col. logró resolver la estereoquímica relativa, a excepción de los modelos N-C (sp^2) fenilo *anti* (compuesto **66**) y N-C (sp^2) *anti* (compuesto **73**).

Por tanto, para los compuestos estudiados, empleando los funcionales indicados, el método de Murata extendido no consigue resolver la estereoquímica relativa en algunos casos en los que una de las posiciones posea un sustituyente carbonado que contenga un carbono con hibridación sp^2 .

CAPÍTULO 5
APLICACIÓN DE LAS METODOLOGÍAS
DESCRITAS ANTERIORMENTE
A PRODUCTOS NATURALES

5. Aplicación de las metodologías descritas anteriormente a productos naturales

Hasta hace 50 años, la elucidación estructural de compuestos naturales era un trabajo arduo y costoso que implicaba llevar a cabo numerosas reacciones de síntesis y degradación. Con el desarrollo de nuevas metodologías de RMN que surgieron de forma paralela a la evolución de nueva instrumentación, el campo de la determinación estructural ha sufrido un gran auge. Durante los últimos 30 años se han publicado un gran número de artículos en donde se describen el uso de las técnicas 1D y 2D de RMN para la identificación y caracterización de compuestos naturales. En la actualidad se puede llevar a cabo la elucidación de compuestos procedentes de organismos vivos en un plazo de 24-48 horas aunque sólo se disponga de unos pocos miligramos. Esto da una idea de la gran utilidad de las técnicas de RMN en la investigación de compuestos naturales.⁸⁷

Además de las técnicas de RMN, los cálculos computacionales se han incorporado a la “caja de herramientas para la determinación estructural”, permitiendo la simulación de multitud de propiedades químico-físicas, entre ellas los desplazamientos químicos de RMN y las constantes de acoplamiento, permitiendo comparar parámetros experimentales y teóricos calculados mediante computación para elegir la estructura correcta de un compuesto entre varias alternativas posibles.

En el presente capítulo se pretende demostrar la aplicabilidad de la Química computacional desarrollada en los capítulos 2 y 3, para la elucidación estructural de dos compuestos naturales aislados de organismos marinos, la thelepamida y la theonellapirimidina.

5.1. Thelepamida

En este apartado se pretende abordar y completar el estudio estructural de un producto natural al que se le dio el nombre de thelepamida.^{32a} Dicho producto fue aislado y descubierto por miembros de nuestro grupo de investigación y una primera propuesta de estructura ya fue realizada anteriormente en el trabajo de tesis doctoral de la Dra. Rosa María Nieto Prieto (apartado 5.1.2.1).⁸⁸

5.1.1. Aislamiento y purificación de la thelepamida.

Los invertebrados marinos, tales como esponjas y tunicados, han demostrado ser una fuente muy importante de compuestos químicos bioactivos, aislados de dichos organismos como metabolitos secundarios.⁸⁹ En el caso de gusanos marinos de los filos

87. Breton, R.C.; Reynolds, W.F. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 501-524.

88. Tesis doctoral “Nuevos compuestos naturales de origen marino farmacológicamente activos”. Rosa María Nieto, Universidad de A Coruña, **2013**.

89. Blunt, J.W.; Copp, B.R.; Keyzers, R.A.; Munro, M.H.G.; Prinsep, M.R. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 160-258.

Annelida y *Hemichordata*, los compuestos aislados de mayor importancia son las cefalostatinas. Éstas comprenden una familia de más de treinta piperazinas bis-esteroidales con potentes actividades citotóxicas como por ejemplo aquellas aisladas del hemicordado africano *Cephalodiscus gilchrist*.⁹⁰

El anélido poliqueto objeto de estudio en este caso se denomina *Thelepus crispus* y se recolectó en el año 1992 en el Pacífico Norte (Estado de Washington, EEUU). Fue seleccionado para su estudio porque una de las fracciones del extracto mostró actividad citotóxica frente a las células tumorales de leucemia. De dicha fracción se obtuvo un sólido amorfo ópticamente activo que resultó ser un nuevo compuesto natural, al que se le dio el nombre de **thelepamida**, cuya estructura resultó muy diferente de los compuestos aislados en estudios anteriores del mismo organismo, como fenoles polibromados y hemoglobina.⁹¹

5.1.2. *Thelepamida: Determinación estructural*

5.1.2.1. Obtención de la estructura plana y determinación de la estereoquímica relativa

Como ya se ha comentado en la página anterior, la elucidación de la estructura plana y una primera propuesta de la estereoquímica relativa fue realizada con anterioridad por otros miembros del grupo de investigación. No es objeto de esta tesis explicar detalladamente cómo se llevó a cabo este estudio, por tanto se presenta a continuación a modo resumen los pasos que se siguieron para la elucidación estructural:

5.1.2.1.a) Obtención de la estructura plana

La elucidación estructural de dicho compuesto se realizó con un estudio detallado de espectrometría de masas FAB (baja y alta resolución, en modos ion positivo y negativo), espectroscopia de RMN (¹H y ¹³C, APT y 2D COSY, HMQC y HMBC)^{32a} (ver páginas 1-5, apéndice 2). La estructura plana obtenida se presenta en la figura 170:

90. (a) Pettit, G.R.; Inoue, M.; Kamano, Y.; Herald, D.L.; Arm, C.; Dufresne, C.; Christie, N.D.; Schmidt, J. M.; Doubek, D.L.; Krupa, T.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006–2007. (b) Moser, B.R. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 487–491.

91. (a) Lalonde, S.V.; Dafoe, L.T.; Pemberton, S.G.; Gingras, M.K.; Konhauser, K. O. *Chem. Geology* **2010**, *271*, 44–51. (b) Lincoln, D.E.; Fielman, K.T.; Marinelli, R.L.; Woodin, S.A. *Biochem. Syst. Ecology* **2005**, *33*, 559–570. (c) Garlick, R.L.; Terwilliger, R.C. *Comp. Biochem. Physiol. B.* **1974**, *47*, 543–553. (d) Goerke, H.; Emrich, R.; Weber, K.; Duchene, J. *Comp. Biochem. Physiol. B.* **1991**, *99*, 203–209.

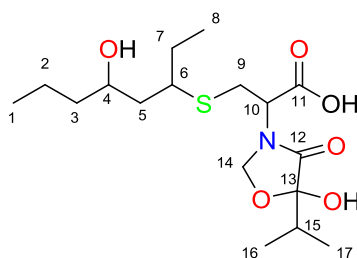


Figura 170. Estructura plana de la thelepamida (**74**).

5.1.2.1.b) Primera propuesta de la estereoquímica relativa

El fragmento C1-C8 presente en la thelepamida **74** (ver figura 171) constituye un ejemplo de un sistema 1,3-diquiral, cuya estereoquímica relativa en torno a los carbonos 4 y 6 pudo ser determinada por el análisis configuracional basado en las constantes de acoplamiento (“JBCA” o método de Murata). Aunque existen ejemplos en la bibliografía para estudios de sistemas 1,2 y 1,3 conteniendo átomos de nitrógeno y oxígeno, éste fue el primer ejemplo de aplicación de esta metodología a un fragmento que contenga un átomo de azufre.

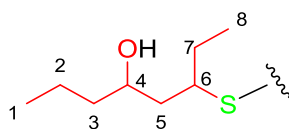


Figura 171. Fragmento C1-C8 de **74** remarcado en rojo.

Teniendo en cuenta que las electronegatividades de los átomos de oxígeno y de azufre presentan valores cercanos, se asume que no existe diferencia significativa entre ambos núcleos al aplicar el método de Murata. Desde el punto de vista experimental esto significa que los intervalos conocidos para los valores de las constantes de acoplamiento carbono-protón presentarían valores similares.

5.1.2.1.b.1. Estereoquímica relativa entre los carbonos 4 y 6

Del estudio realizado en torno a los carbonos 4 y 6, se dedujo que el confórmero **I** (ver páginas 6-10, apéndice 2) es el único cuyos valores cualitativos concuerdan con los valores experimentales en torno al enlace C4-C5 y, del mismo modo, el confórmero **IX** en torno al enlace C5-C6. Se llegó a la conclusión de que la estereoquímica relativa entre los centros quirales de los carbonos 4 y 6 es *sin*, tal y como se muestra en la figura 172:

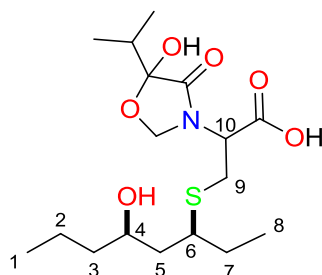


Figura 172. Estereoquímica relativa establecida por el método de Murata para los centros quirales C4 y C6 en el fragmento C1-C8 de **74**.

5.1.2.1.b.2. Estereoquímica relativa entre los carbonos 10 y 13

Una vez establecida la estereoquímica relativa entre C4 y C6, se estudió la estereoquímica relativa de los centros quirales C10 y C13.

Se realizó un experimento NOESY del compuesto **74** en donde se observaron correlaciones NOE entre el protón H6 y los protones H10 y H4 (ver figura 173). Dichas correlaciones, conjuntamente con los siguientes datos espectroscópicos, sugirieron la existencia de una restricción rotacional entorno al enlace C9-C10:

- La gran diferencia entre los desplazamientos químicos de los protones diastereotópicos H9 (δ_{H9l} 3.29 y δ_{H9h} 2.70).
- Las constantes de acoplamiento entre cada uno de los protones H9 con el protón vecinal H10 ($J(H10,H9l) = 3.5$ Hz y $J(H10,H9h) = 13.0$ Hz).

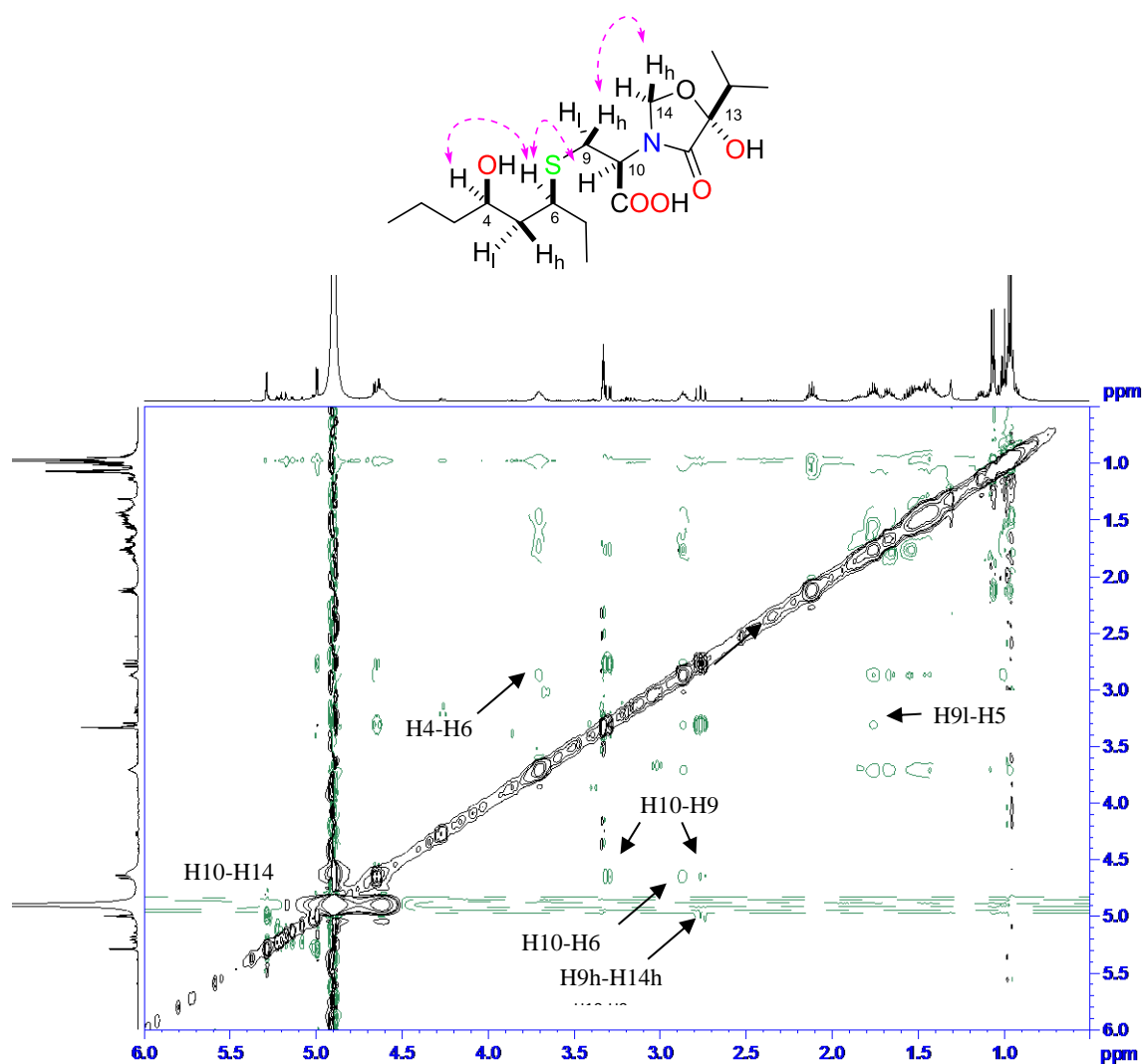


Figura 173. Espectro de ^1H - ^1H NOESY (500 MHz) de **74** con las correlaciones observadas.

Partiendo de la configuración relativa de C4 y C6 como $4R^*$ y $6S^*$, los cuatro posibles diastereoisómeros en torno a los centros quirales C10 y C13 podrían ser:

- $4R^*6S^*10R^*13R^*$ - (**74a**)
- $4R^*6S^*10S^*13S^*$ - (**74b**)
- $4R^*6S^*10R^*13S^*$ - (**74c**)
- $4R^*6S^*10S^*13R^*$ - (**74d**)

A continuación se llevó a cabo un estudio de modelización molecular sobre cada uno de los 4 diastereoisómeros.^{32a} Primero se realizó una búsqueda conformacional, empleando el módulo GMMX del programa PCMODEL.⁹² Se fijó una ventana energética de 2.5 Kcal/mol, y se tuvieron en cuenta para el siguiente paso aquellas estructuras que se encontrasen dentro de dicha ventana. Posteriormente, cada uno de esos conformeros se optimizó mediante un estudio DFT empleando el funcional B3LYP⁸⁴ y como conjunto base 6-31G(d) (ver páginas 11-21, apéndice 2).

Los únicos conformeros que se ajustaban a los datos experimentales de RMN (valores de constantes de acoplamiento y restricciones NOE) fueron los

92. PC Model Version 9.3. Serena Software Co., USA.

correspondientes al diastereoisómero **74b**, que posee la configuración $4R^*6S^*10S^*13S^*$ (ver figura 174).

Los 17 conformeros del diastereoisómero **74b** mostraron la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el O enlazado a C4 y el hidroxilo unido a C13, confirmando la existencia de una estructura rígida, propuesto a partir de los datos observados en RMN.

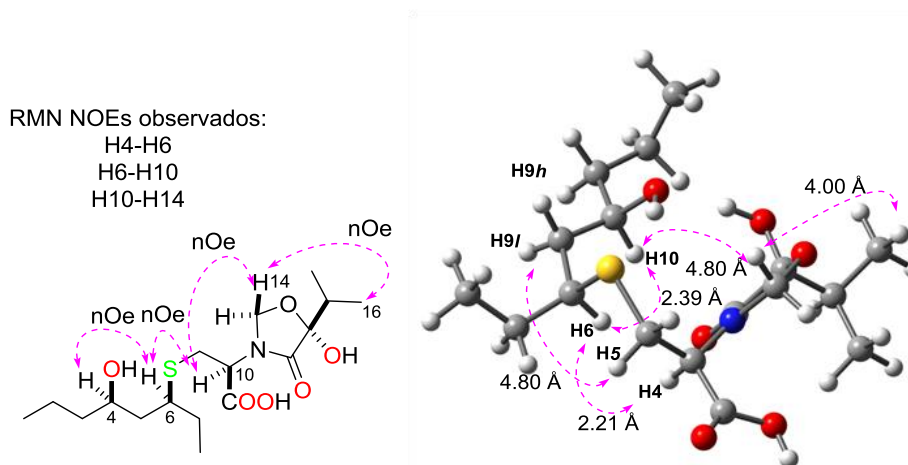


Figura 174. Correlaciones NOESY y distancias entre los átomos clave en uno de los conformeros minimizados del diastereoisómero de configuración $4R^*5S^*10S^*13S^*$ -(**74b**).

A partir de los datos anteriormente expuestos, la primera propuesta para la estereoquímica relativa de **74** fue la de ácido (S^*)-2-((S^*)-5-hidroxi-5-isopropil-4-oxooxazolidin-3-il)-3-((($3S^*,5R^*$)-5-hidroxiocetan-3-il)tio) propanoico (ver figura 175):

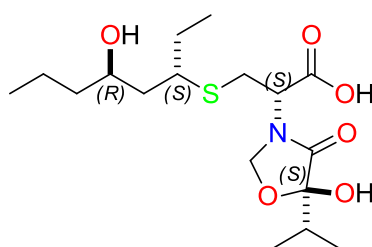


Figura 175. Primera propuesta de estereoquímica relativa para **74**.

5.1.2.2. Confirmación de la estructura y configuración relativa propuesta inicialmente mediante un estudio de DFT-RMN

Para confirmar la estructura y configuración relativa deducida anteriormente por otros miembros del grupo y partiendo de los datos obtenidos en el apartado 5.1.2.1, se propuso realizar un estudio computacional basado en el cálculo de los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C , así como una síntesis de análogos que contengan el fragmento C1-C8, para la confirmación definitiva de la estructura propuesta para thelepamida.

5.1.2.2. a) Comparación de los desplazamientos químicos experimentales de RMN de ^{13}C con los teóricos calculados por métodos computacionales DFT

Siguiendo el método computacional mencionado en el apartado 1.4 de la introducción, se realizó un estudio comparativo entre los desplazamientos experimentales de RMN de ^{13}C con aquellos calculados para cada conformero de los cuatro diastereoisómeros **74a-d**.

Partiendo de los conformeros ya minimizados por DFT del 5.1.2.1.b), se realizó una simulación del espectro de RMN de ^{13}C usando el método GIAO (gauge independent atomic orbital) en fase gas. Se empleó como funcional el MPW1PW91, desarrollado por Perdew-Wang⁹³ y modificado por Adamo y Barone⁹⁴ y como conjunto base 6-31G(d,p). Para cada diastereoisómero **74a-d**, se calculó el desplazamiento químico δ promedio para cada C, usando el TMS al mismo nivel de cálculo como referencia, y se ponderó dicho valor según la población de cada conformero obtenida por la distribución de Maxwell-Boltzmann (ver tablas 115-118).

Tomando como ejemplo la tabla 115, en cada tabla se representan:

- Por filas:

- 1-17, el número de carbono de la molécula
- En color gris, % población, es decir, porcentaje de población de cada conformero según la ley de distribución de Maxwell-Boltzmann
- En color verde oscuro, MAD (desviación media en valor absoluto) de $\Delta\delta_{\text{C calc}}$ y de $\Delta\delta_{\text{C scaled}}$

- Por columnas:

- En color verde claro, C, el número del carbono correspondiente en la molécula
- $\delta_{\text{C exp}}$, el valor experimental del desplazamiento químico
- **74a1-74a17**, el desplazamiento químico calculado ($\delta_{\text{C calc}}$) para cada uno de los conformeros del diastereoisómero correspondiente (en este caso el diastereoisómero “a”, lo mismo se aplica para el resto de diastereoisómeros)
- $\delta_{\text{C calc}}$ promedio, la media ponderada del desplazamiento químico calculado teniendo en cuenta el porcentaje de población de cada conformero (valores presentados en última fila de la tabla)
- $\Delta\delta_{\text{C calc}}$, diferencia entre el valor experimental y $\delta_{\text{C calc}}$ promedio
- $\delta_{\text{C scaled}}$, desplazamiento escalado corregido por regresión lineal.^{29,95} Se obtiene para cada valor calculado de desplazamiento de RMN de ^{13}C después de realizar una representación gráfica de $\delta_{\text{C calc}}$ vs $\delta_{\text{C exp}}$, hallar la ordenada en el origen y la pendiente de la recta de regresión (ver figura 176). Se calcula como:

$$\delta_{\text{C scaled}} = (\delta_{\text{C calc}} - \text{ordenada en el origen/pendiente})$$

- $\Delta\delta_{\text{C scaled}}$, diferencia entre $\delta_{\text{C exp}}$ y $\delta_{\text{C scaled}}$

93. (a) Perdew, J.P.; Chevary, J.A.; Vosko, S.H.; Jackson, K.A.; Pederson, M.R.; Singh, D.J.; Fiolhais, C. *Phys. Rev. B.* **1992**, *46*, 6671-6687. (b) Perdew, J.P.; Chevary, J.A.; Vosko, S.H.; Jackson, K.A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C. *Phys. Rev. B.* **1993**, *48*, 4978-4979.

94. Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 664-675.

95. Barone, G.; Gomez-Paloma, L.; Duca, D.; Silvestri, A.; Riccio, R.; Bifulco, G. *Chem. Eur.* **2002**, *8*, 3233-3239.

Tabla 115. Comparación entre los valores de δ de ^{13}C calculados por (MP1WMP91/6-31G(d,p)) y experimentales para el diastereoisómero **74a**.

C	$\delta_{\text{C exp}}$	74a1	74a2	74a3	74a4	74a5	74a6	74a8	74a9	74a11	74a13	74a14	74a15	74a16	74a17	$\delta_{\text{C calc}}$ promedio	$\Delta\delta_{\text{C}}$ calc	δ_{C} scaled	$\Delta\delta_{\text{C}}$ scaled
1	14.5	16.0	15.6	15.7	13.1	15.8	15.7	15.0	15.7	14.2	15.0	15.9	15.7	15.7	13.0	15.2	0.7	12.0	2.5
2	19.9	21.5	21.6	21.6	19.2	21.4	17.3	25.6	21.5	20.5	25.6	20.2	21.9	25.9	19.2	21.2	1.3	18.4	1.5
3	40.9	41.1	39.2	38.4	39.8	38.8	39.0	37.2	38.6	37.0	37.4	36.4	39.3	40.1	37.4	39.0	1.9	37.2	3.7
4	69.3	73.2	74.8	73.2	70.2	73.8	72.5	77.4	73.9	69.8	77.6	73.6	74.9	78.1	70.6	73.3	4.0	73.5	4.2
5	43.6	38.3	40.3	41.2	40.3	35.6	37.4	41.1	37.4	42.2	35.5	35.2	35.2	44.4	34.8	39.2	4.4	37.4	6.2
6	44.7	60.6	54.3	64.1	60.6	61.5	60.8	54.9	60.7	63.8	53.5	61.7	53.9	62.3	53.0	59.7	15.0	59.1	14.4
7	27.5	34.8	30.2	34.7	32.8	35.0	32.7	30.0	32.7	34.5	32.1	35.0	32.0	33.7	32.1	33.1	5.6	30.9	3.4
8	11.2	14.2	12.7	13.6	8.8	14.3	8.7	12.7	8.7	13.6	14.4	14.4	14.5	13.1	14.4	12.3	1.1	8.9	2.3
9	30.9	38.0	28.9	40.9	38.6	38.3	38.3	30.4	38.7	41.5	31.5	38.2	31.5	41.1	29.9	36.6	5.7	34.7	3.8
10	56.8	53.6	55.4	53.8	53.4	53.7	54.0	56.8	53.9	54.9	56.6	53.8	59.0	52.6	55.3	54.4	2.4	53.5	3.3
11	174.3	164.8	163.7	164.7	164.7	164.8	164.7	164.2	164.8	165.5	164.1	164.8	162.3	164.9	163.6	164.5	9.8	170.1	4.2
12	171.4	166.9	166.2	166.7	165.4	166.9	166.9	167.4	166.9	166.8	167.1	167.0	167.1	165.2	165.7	166.6	4.8	172.3	0.9
13	104.7	105.6	103.7	105.9	105.6	105.7	105.7	103.3	105.7	105.4	103.4	105.7	103.6	104.0	103.4	105.0	0.3	107.1	2.4
14	77.3	75.8	77.8	75.7	75.8	75.8	76.0	79.1	75.9	72.9	79.3	75.9	79.6	75.3	77.8	76.2	1.1	76.6	0.7
15	34.9	38.0	35.4	37.9	40.2	38.1	38.1	35.6	38.0	34.9	35.5	38.1	38.3	36.0	38.1	37.4	2.5	35.5	0.6
16	15.5	16.4	16.1	16.4	17.0	16.4	16.4	16.0	16.4	17.1	16.0	16.4	17.0	16.2	16.9	16.4	0.9	13.3	2.2
17	17.7	17.3	17.8	17.3	17.9	17.3	17.4	17.8	17.3	17.2	17.8	17.3	17.5	17.9	17.5	17.5	0.2	14.4	3.3
Población %		18.08	14.24	13.59	10.67	6.78	8.29	6.87	7.37	7.53	3.67	0.65	0.74	0.27	1.21	MAD	3.6	MAD	3.5

Tabla 116. Comparación entre los valores de δ de ^{13}C calculados por (MP1WMP91/6-31G(d,p)) y experimentales para el diastereoisómero **74b**.

C	$\delta_{\text{C exp}}$	74b2	74b5	74b10	74b12	74b13	74b14	74b15	74b19	74b4	74b6	74b7	74b9	74b11	74b18	74b21	74b22	74b1	$\delta_{\text{c calc}}$ promedio	$\Delta\delta_{\text{C}}$ calc	δ_{C} scaled	$\Delta\delta_{\text{C}}$ scaled
1	14.5	16.1	16.0	15.9	17.4	13.2	15.7	13.5	15.7	15.9	15.7	13.3	15.9	15.8	12.9	12.7	12.9	12.8	14.6	0.1	13.2	1.3
2	19.9	21.4	21.1	21.3	22.3	19.3	17.2	20.4	17.3	17.0	21.8	19.8	17.0	21.8	19.4	19.3	19.6	19.4	19.9	0.0	18.7	1.2
3	40.9	41.1	40.9	39.1	38.0	39.3	38.6	37.5	38.6	39.1	39.0	39.6	39.1	38.9	39.6	38.1	39.3	38.2	39.5	1.4	39.4	1.5
4	69.3	71.4	71.6	72.5	74.3	68.4	70.6	69.3	71.2	72.9	74.1	68.2	72.8	74.0	67.5	69.4	67.9	69.5	70.0	0.7	71.3	2.0
5	43.6	43.0	39.2	36.9	39.0	38.2	40.3	34.8	36.6	33.7	39.3	43.6	33.7	39.3	41.8	41.3	74.4	41.0	39.4	4.2	39.2	4.4
6	44.7	50.2	47.8	47.8	47.8	48.8	50.7	48.6	48.0	53.4	54.1	50.5	53.4	54.1	55.6	53.8	58.7	53.9	48.9	4.2	49.2	4.5
7	27.5	35.3	28.8	28.8	28.7	31.1	35.1	31.3	28.8	32.6	30.3	35.5	32.7	30.3	33.6	30.4	32.0	30.4	31.5	4.0	30.9	3.4
8	11.2	13.5	8.9	9.0	8.8	13.5	13.5	13.6	9.0	14.4	12.7	13.6	14.4	12.7	14.2	12.5	12.8	12.6	11.8	0.6	10.3	0.9
9	30.9	36.8	33.7	33.7	33.7	33.6	36.9	33.7	33.7	28.7	27.8	36.7	28.7	27.8	40.4	27.5	41.0	27.6	34.5	3.6	34.0	3.1
10	56.8	50.7	49.8	50.0	50.0	50.3	50.7	50.3	49.8	52.9	52.1	50.8	52.6	52.0	55.6	52.0	55.7	52.1	50.3	6.5	50.6	6.2
11	174.3	165.3	165.3	165.4	165.3	165.4	165.3	165.4	165.3	165.2	165.4	165.4	165.2	165.5	164.1	165.4	164.2	165.4	165.1	9.2	171.0	3.3
12	171.4	167.1	167.0	167.9	168.0	168.1	167.3	168.0	167.9	165.5	165.4	168.2	164.7	165.5	167.5	164.8	167.0	165.3	167.4	4.0	173.5	2.1
13	104.7	105.5	105.5	105.4	105.5	105.5	105.6	105.4	104.9	104.7	103.9	105.2	104.5	102.0	103.9	103.8	104.2	104.0	105.2	0.5	108.2	3.5
14	77.3	75.1	75.0	75.3	75.2	75.1	75.1	75.3	72.6	75.6	75.6	72.4	75.5	74.7	79.6	75.6	79.7	75.7	74.4	2.9	75.9	1.4
15	34.9	40.0	40.3	37.7	37.8	38.1	40.0	37.8	35.9	36.6	35.8	35.7	39.0	38.6	36.5	38.6	39.5	36.0	38.0	3.1	37.8	2.9
16	15.5	17.4	17.2	16.4	16.3	16.3	17.5	16.4	17.1	16.2	16.1	17.2	17.6	16.7	16.0	17.0	17.1	16.2	16.8	1.3	15.5	0.0
17	17.7	17.8	17.8	17.5	17.5	17.6	17.7	17.6	17.1	17.9	18.0	17.2	17.3	17.1	17.6	17.7	17.5	18.0	17.5	0.2	16.3	1.4
Población %		10.03	17.60	8.83	1.59	29.29	3.95	2.40	8.69	0.32	0.33	15.51	0.17	0.10	0.10	0.28	0.14	0.50	MAD	2.74	MAD	2.54

Tabla 117. Comparación entre los valores de δ de ^{13}C calculados por (MP1WMP91/6-31G(d,p)) y experimentales para el diastereoisómero **74c**.

C	$\delta_{\text{C exp}}$	74c1	74c2	74c3	74c4	74c6	74c10	74c11	74c5	74c8	74c9	$\delta_{\text{C calc}}$ promedio	$\Delta\delta_{\text{C}}$ calc	δ_{C} scaled	$\Delta\delta_{\text{C}}$ scaled
1	14.5	13.0	13.1	15.8	15.8	13.8	13.5	14.9	15.6	15.7	12.9	14.4	0.1	10.8	3.7
2	19.9	19.5	19.5	17.3	21.3	20.3	19.7	22.8	21.2	22.8	18.8	19.7	0.2	16.4	3.5
3	40.9	39.6	39.4	38.7	38.2	36.7	39.6	37.4	40.8	39.9	38.4	38.8	2.1	36.6	4.3
4	69.3	67.9	68.3	71.3	72.1	69.1	68.7	72.6	75.0	69.5	71.0	69.9	0.6	69.5	0.2
5	43.6	41.4	41.3	36.6	41.9	41.2	41.0	45.7	42.5	49.0	48.2	40.7	2.9	38.6	5.0
6	44.7	57.6	59.0	62.8	62.5	63.0	60.0	61.4	54.8	48.7	56.1	60.7	16.0	59.7	15.0
7	27.5	34.3	33.0	35.1	33.1	33.4	33.4	32.9	32.8	32.6	33.1	33.6	6.1	31.1	3.6
8	11.2	14.5	10.3	14.3	13.1	13.3	10.0	13.1	14.8	13.8	13.7	12.6	1.4	8.8	2.4
9	30.9	37.8	38.3	38.9	39.4	39.6	38.6	39.1	37.3	34.3	37.0	38.7	7.8	36.5	5.6
10	56.8	54.9	55.3	56.4	55.8	56.0	57.4	55.9	54.6	63.7	54.9	55.7	1.1	54.5	2.3
11	174.3	164.0	164.1	164.3	164.3	164.3	162.7	164.2	163.6	163.9	163.5	164.0	10.3	169.0	5.3
12	171.4	167.1	168.0	168.0	167.8	167.7	168.6	168.1	167.5	162.3	167.7	167.7	3.7	172.9	1.5
13	104.7	105.4	105.7	105.4	105.0	105.0	106.7	105.2	104.8	103.2	102.9	105.4	0.7	107.0	2.3
14	77.3	79.7	79.9	79.7	79.6	79.7	79.6	79.7	80.8	79.9	79.8	79.7	2.4	79.8	2.5
15	34.9	40.0	37.5	36.7	39.5	39.7	40.3	36.7	36.9	35.1	38.7	38.5	3.6	36.3	1.4
16	15.5	17.3	16.4	16.3	17.4	17.3	16.7	16.3	15.8	14.5	16.9	16.8	1.3	13.3	2.2
17	17.7	17.6	17.6	18.0	17.6	17.8	18.0	17.9	17.9	18.4	16.9	17.7	0.0	14.3	3.4
Población %		13.53	26.90	17.88	27.77	5.61	6.53	0.97	0.52	0.17	0.08	MAD	3.54	MAD	3.78

Tabla 118. Comparación entre los valores de δ de ^{13}C calculados por (MP1WMP91/6-31G(d,p)) y experimentales para el diastereoisómero **74d**.

C	$\delta_{\text{C exp}}$	74d1	74d2	74d3	$\delta_{\text{C calc}}$ promedio	$\Delta\delta_{\text{C}}$ calc	δ_{C} scaled	$\Delta\delta_{\text{C}}$ scaled
1	14.5	15.7	15.7	13.7	15.6	1.1	13.4	1.1
2	19.9	21.9	21.7	20.0	21.8	1.9	19.9	0.0
3	40.9	39.2	37.7	35.8	38.9	2.0	37.8	3.1
4	69.3	75.1	75.6	72.0	75.0	5.7	75.5	6.2
5	43.6	40.6	38.5	36.9	40.2	3.4	39.2	4.4
6	44.7	55.5	56.0	55.8	55.6	10.9	55.2	10.5
7	27.5	30.0	30.1	30.3	30.0	2.5	28.5	1.0
8	11.2	12.8	12.9	12.9	12.8	1.6	10.5	0.7
9	30.9	27.3	27.6	27.7	27.4	3.5	25.7	5.2
10	56.8	55.8	56.0	55.8	55.9	0.9	55.5	1.3
11	174.3	164.5	164.5	164.6	164.5	9.8	169.1	5.2
12	171.4	167.4	167.6	167.7	167.5	3.9	172.2	0.8
13	104.7	104.8	104.4	104.9	104.8	0.1	106.7	2.0
14	77.3	79.6	79.5	79.7	79.6	2.3	80.3	3.0
15	34.9	36.3	38.8	36.6	36.6	1.7	35.3	0.4
16	15.5	16.1	17.6	16.2	16.3	0.8	14.2	1.3
17	17.7	18.1	17.1	18.0	18.0	0.3	15.9	1.8
Población %		84.90	10.81	4.29	MAD	3.08	MAD	2.83

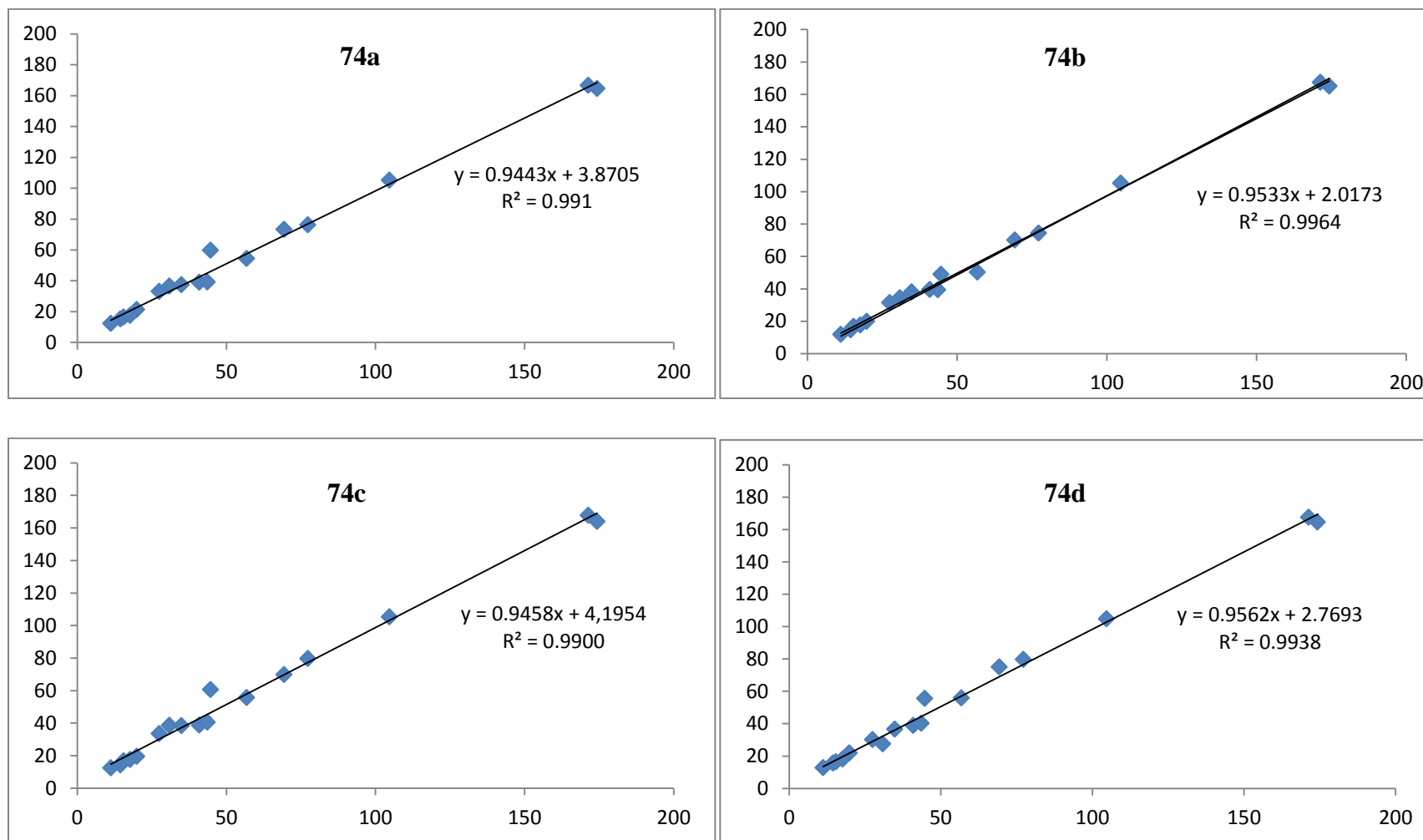


Figura 176. Rectas de regresión para δ_c calc vs δ_c exp de los diastereoisómeros **74a-d**.

Como se puede observar en las tablas 115-118, se obtienen cuatro valores de MAD para los diastereoisómeros **74a-d**:

diastereoisómero	74a	74b	74c	74d
MAD	3.50	2.54	3.78	2.83

Aquel en el que se obtiene menor diferencia entre los desplazamientos de RMN de ^{13}C experimentales (δ_{exp}) y los desplazamientos escalados (δ_{scaled}) es en el caso del diastereoisómero **74b**, lo cual coincide con el resultado obtenido para la primera propuesta de configuración relativa.

Finalmente, los valores de δ_{scaled} de los cuatro diastereoisómeros fueron introducidos en la aplicación JAVA desarrollada por Goodman y col.⁹⁶ para calcular la probabilidad DP4 para los desplazamientos de carbono. Para ello, se introducen los valores calculados y los experimentales en la aplicación web, y ésta calcula automáticamente cuál de las estructuras de los cuatro diastereoisómeros es más probable (ver figura 177).

96. Smith, S.G.; Goodman, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946–12959.
Aplicación web: <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4>.

Assignment of stereochemistry and structure using NMR and DP4

Please select version of database to use:

DP4-original
DP4-database2

Select probability distribution:

☒ t distribution (recommended)
☐ normal distribution

¹³C Calc:

C1,C2,C3,C4,C5,C6,C7,C8,C9,C10,C11,C12,C13,
12.05,18.40,37.19,73.53,37.38,59.12,30.95,8.95,34.
13.23,18.73,39.36,71.32,39.21,49.21,30.90,10.28,3.
10.77,16.34,36.59,69.45,38.50,59.79,31.14,8.82,36.
13.41,19.92,37.78,75.53,39.16,55.23,28.51,10.52,2.

¹H Calc:

¹³C Expt:

14.5(C1),19.9(C2),40.9(C3),69.3(C4),43.6(C5),44.7

¹H Expt:

Read Data Show Assignments Calculate Clear

WARNING: One or more of the carbon shifts have large errors (largest error 15.1 ppm). DP4 calculation has been attempted anyway, but you may wish to check the input data. To check the assignments, click Show Assignments.

This calculation will use the DP4-database2 version of the database and the t distribution. (To change these options select the desired database and distribution from the menus at the top of the applet and then click Calculate).

Results of DP4 using the carbon data only:

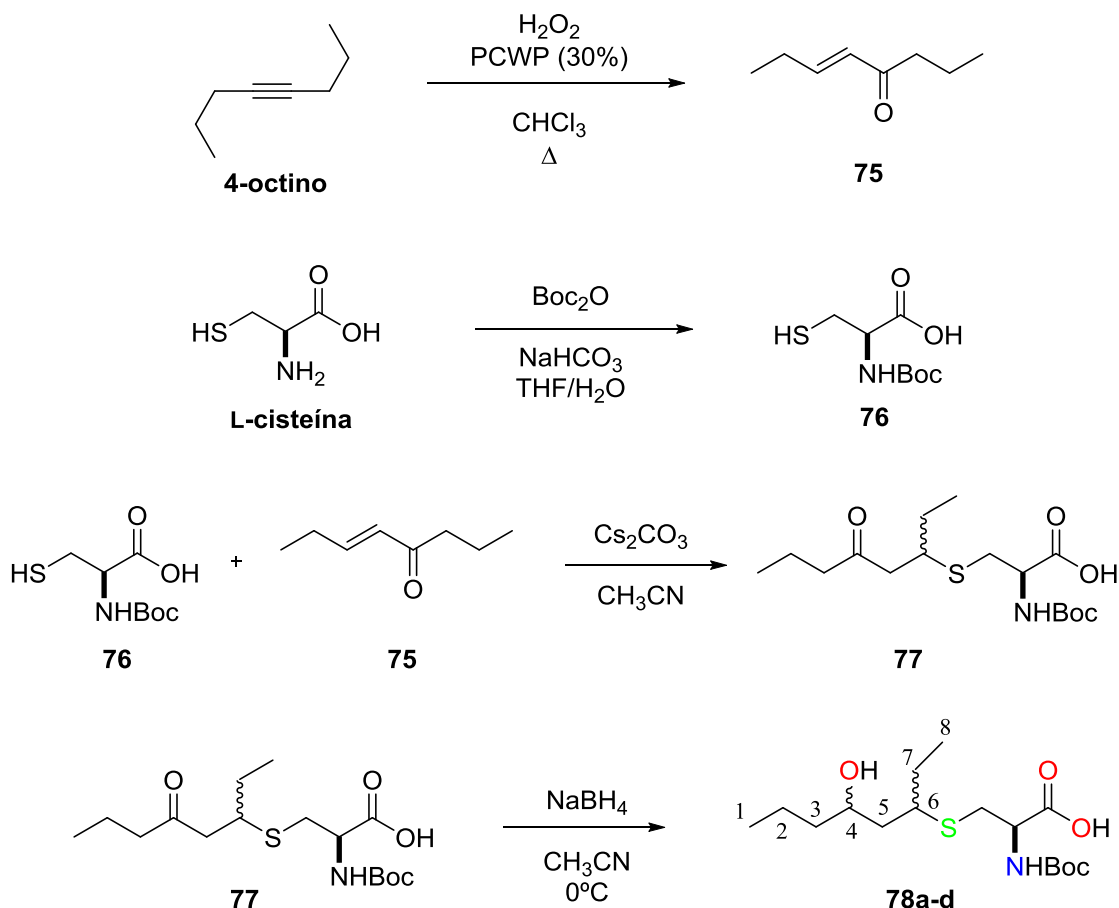
74a Isomer 1: 0.0%
74b Isomer 2: 99.3%
74c Isomer 3: 0.0%
74d Isomer 4: 0.7%

Figura 177. Probabilidad DP4 de los diastereoisómeros **74a**, **74b**, **74c** y **74d** y los valores de $\delta_{\text{C scaled}}$ de la thelepamida.

Como se puede observar en la figura 177, la mayor probabilidad resultante coincide de nuevo con el diastereoisómero **74b**, lo cual confirma los resultados obtenidos en los apartados anteriores.

5.1.3. Confirmación de la presencia del fragmento C1-C8 mediante síntesis de análogos.

Debido a que no existe ningún precedente estructural del fragmento C1-C8 como el presente en thelepamida, se prepararon unos análogos que contengan dicho fragmento mediante síntesis convergente no estereoselectiva, para poder disponer de datos espectroscópicos de comparación, siguiendo el esquema 19:



Esquema 19. Síntesis de los análogos de fragmento C1-C8 de thelepamida (74).

Para ello, se obtuvo en primer lugar la (*E*)-oct-5-en-4-ona (75) mediante la reacción del 4-octino con peróxido de hidrógeno⁹⁷ en presencia de PCWP⁹⁸ en cloroformo a reflujo. Por otro lado, la cisteína con el grupo amino protegido (76) se obtuvo por tratamiento de la L-cisteína con dicarbonato de *di*terc-butilo en una mezcla de tetrahidrofurano y agua.⁹⁹ La posterior reacción de (*E*)-oct-5-en-4-ona (75) con *N*-Boc-cisteína 76 mediante una adición tipo Michael,¹⁰⁰ seguida de una reducción con borohidruro sódico en acetonitrilo, dio lugar a los cuatro diastereoisómeros posibles 78a-d.

A continuación se realizó un estudio de RMN de ^1H y ^{13}C (ver figuras 178-179) sobre la mezcla de los cuatro diastereoisómeros 78a-d:

97. Ishii, Y.; Sakata, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5545-5547.

98. Ishii, Y.; Yamawaki, K.; Ura, T.; Yamada, H.; Yoshida, T.; Ogawa, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3587-3593.

99. Yanagisawa, H.; Ishihara, S.; Ando, A.; Kanazaki, T.; Miyamoto, S.; Koike, H.; Iijima, Y.; Oizumi, K.; Matsushita, Y.; Hata, T. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1984-1991.

100. Starkenmann, C.; Niclass, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 3358-3365.

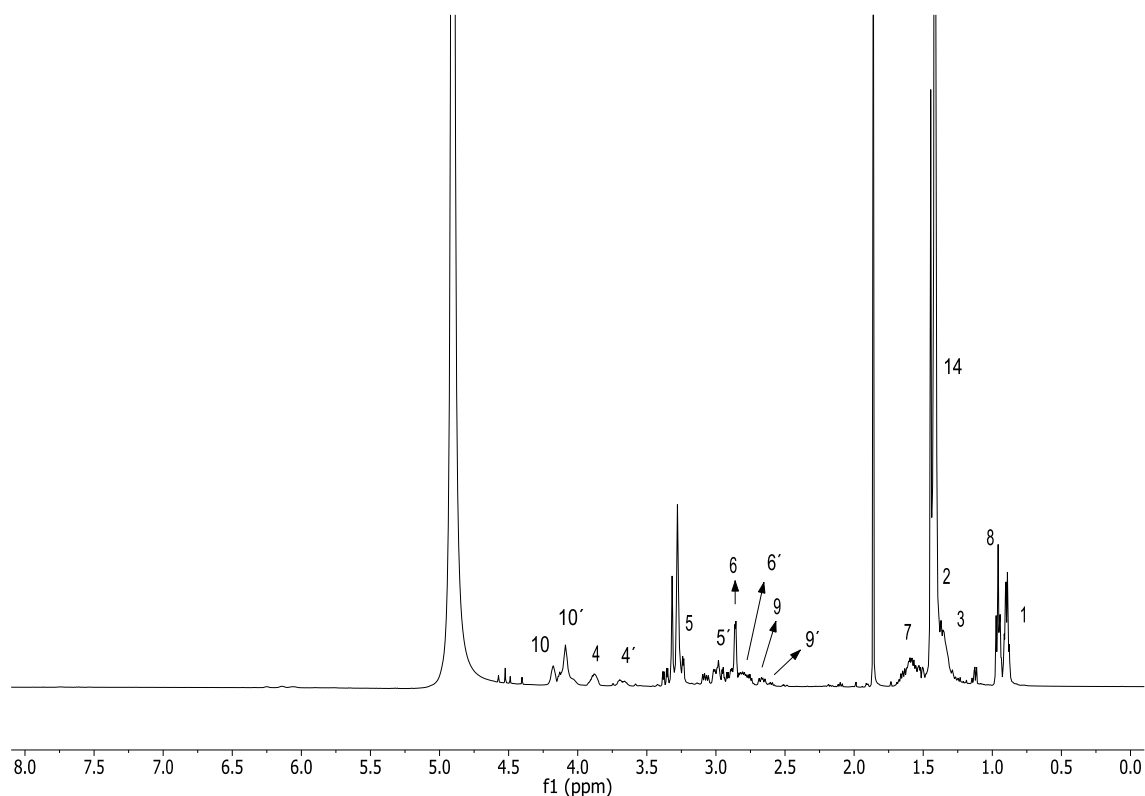


Figura 178. Espectro de RMN ^1H de los análogos **78a-d**.

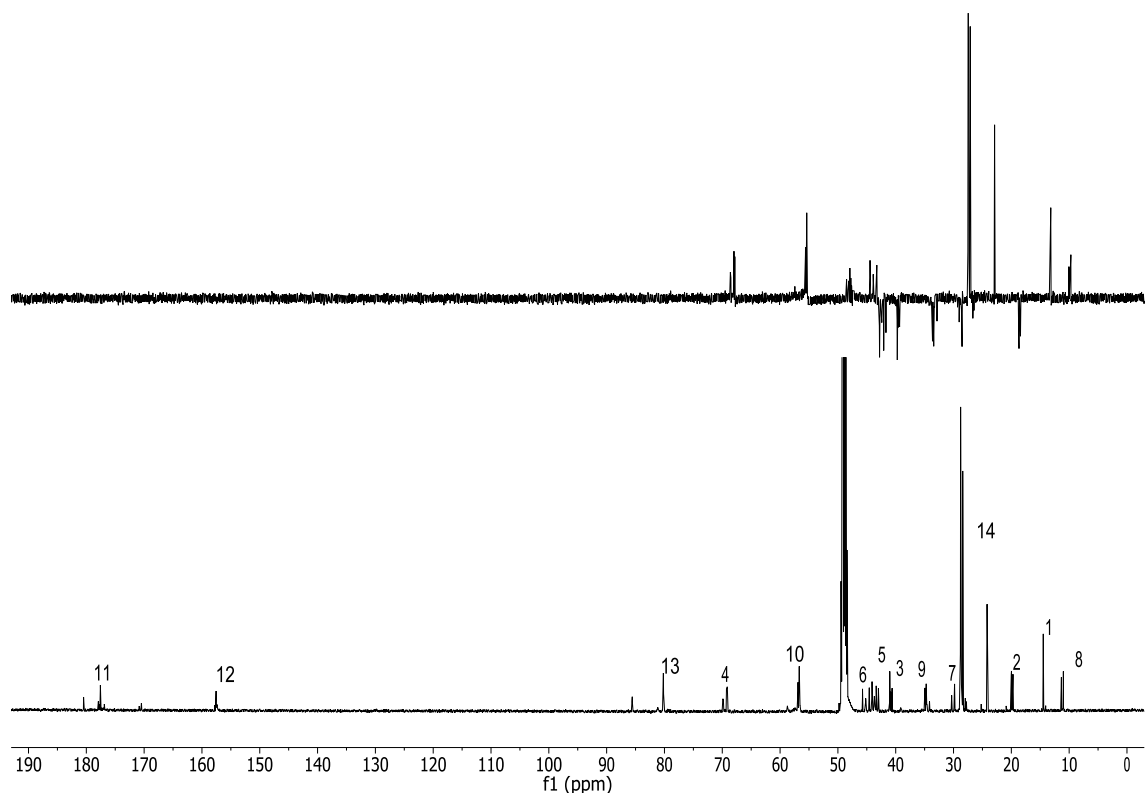
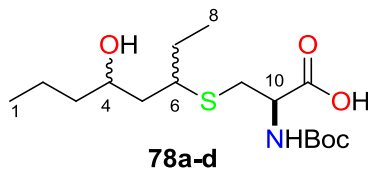


Figura 179. Espectro de RMN ^{13}C y DEPT 135 de los análogos **78a-d**.

La comparación de los datos experimentales de RMN de ^1H y ^{13}C , correlacionados mediante un experimento HSQC-editado de la mezcla de los cuatro diastereoisómeros **78a-d** (ver figura 180) con los datos obtenidos para thelepamida,

muestra que los desplazamientos químicos son muy similares, confirmando la presencia de dicho fragmento C1-C8 (ver tabla 119):

Tabla 119. Comparación de los datos de RMN de ^{13}C de la mezcla de los cuatro diastereoisómeros **78a-d** con los datos obtenidos para thelepamida (**74**).



Posición	Thelepamida (74)	78a-d
1	14.5	14.5
2	19.9	19.7, 19.8, 20.0
3	40.9	40.6, 40.9, 41.0
4	69.5	69.1, 69.3, 69.8, 69.9
5	43.6	44.1, 43.7, 43.4, 43.1
6	44.7	45.8, 45.2, 45.1, 44.6
7	27.5	30.4, 29.8, 28.0, 27.8
8	11.2	11.4, 11.1, 11.0
9	30.9	34.2, 34.7, 34.8
10	56.8	56.9, 56.7

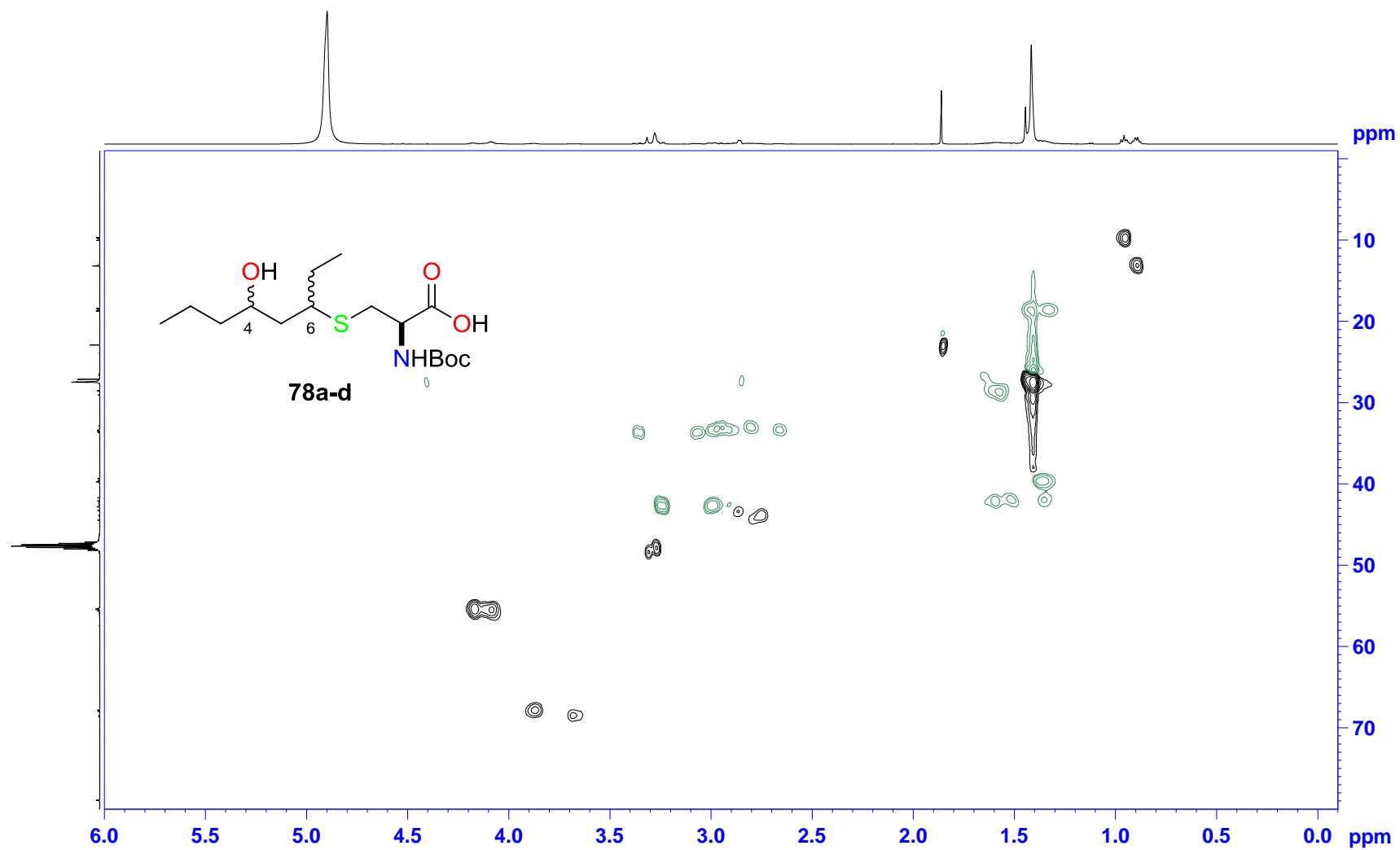


Figura 180. HSQC-editado de la mezcla de los cuatro diastereoisómeros **78a-d**.

5.2. Theonellapirimidina (PM120528)

En este apartado se pretende abordar y realizar el estudio estructural de un compuesto al que se le dio el nombre de theonellapirimidina (PM120528). Dicho producto fue aislado en el Departamento de Productos Naturales de la empresa Pharmamar S.A.

5.2.1. Aislamiento y purificación de theonellapirimidina

Como ya se mencionó en el apartado 5.1, los invertebrados marinos han demostrado ser una gran fuente de compuestos químicos bioactivos.⁸⁷ En el caso de las esponjas, aunque la mayoría de los compuestos estudiados procedentes de estos organismos son de naturaleza peptídica,¹⁰¹ es habitual encontrar también macrociclos,¹⁰² alcaloides¹⁰³ y esteroides.¹⁰⁴

La esponja del género *Theonella* se recolectó en el archipiélago de Lanes (Indonesia). Fue seleccionada para su estudio porque el extracto orgánico obtenido mostró actividad citotóxica frente a líneas tumorales de células humanas.

Dicho extracto se sometió a fraccionamiento bioguiado, obteniéndose tres compuestos conocidos (*microsclerodermin* C,¹⁰⁵ *cupolamide* A¹⁰⁶ y *kumusine*¹⁰⁷/*trachycladine* A¹⁰⁸) junto con un nuevo alcaloide que contenía un anillo de 1,4,5,6-tetrahidropirimidina poco común. Al nuevo alcaloide obtenido se le denominó theonellapirimidina (**79**).

5.2.2. Theonellapirimidina: Determinación estructural

5.2.2.1. Obtención de la estructura plana

La fórmula molecular C₁₇H₂₁N₃O₃ fue establecida mediante el espectro (+)-HREITOFMS, que mostró el ion pseudomolecular [M+H]⁺ a *m/z* 316.1657 (masa exacta calculada para C₁₇H₂₂N₃O₃ 316.1656, Δ 0.1 mmu). La elucidación de la estructura plana de theonellapirimidina (**79**) fue realizada por miembros del grupo de investigación de Pharmamar, con un estudio detallado de espectroscopia de RMN (experimentos 1D ¹H, ¹³C y 2D COSY, HSQC y HMBC). No es objeto de esta tesis

101. Sinisi, A.; Calcinai, B.; Cerrano, C.; Dien, H. A.; Zampella, A.; D'Amore, C.; Renga, B.; Fiorucci, S.; Tagliatela-Scafati, O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1643–1651.

102. Kashman, Y.; Carmely, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 511-514.

103. Kobayashi, J.; Kondo, K.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Mikami, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6680-6682.

104. Umeyama, A.; Shoji, N.; Enoki, M.; Arihara, S. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 296-298.

105. Schmidt, E.W.; Faulkner, D.J. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3043-3056.

106. Bonnington, L.S.; Tanaka, J.; Higa, T.; Kimura, J.; Yoshimura, Y.; Nakao, Y.; Yoshida, W.Y.; Scheuer, P.J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7765-7767.

107. Ichiba, T.; Nakao, Y.; Scheuer, P.J.; Sata, N.U.; Kelly-Borges, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3977-3980.

108. Searle, P.A.; Molinski, T.F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4296-4298.

explicar detalladamente cómo se llevó a cabo este estudio, no obstante se presenta a modo resumen los pasos que se siguieron para dicha elucidación.

A continuación se muestran los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de **79** en metanol- d_4 (ver figuras 181 y 182):

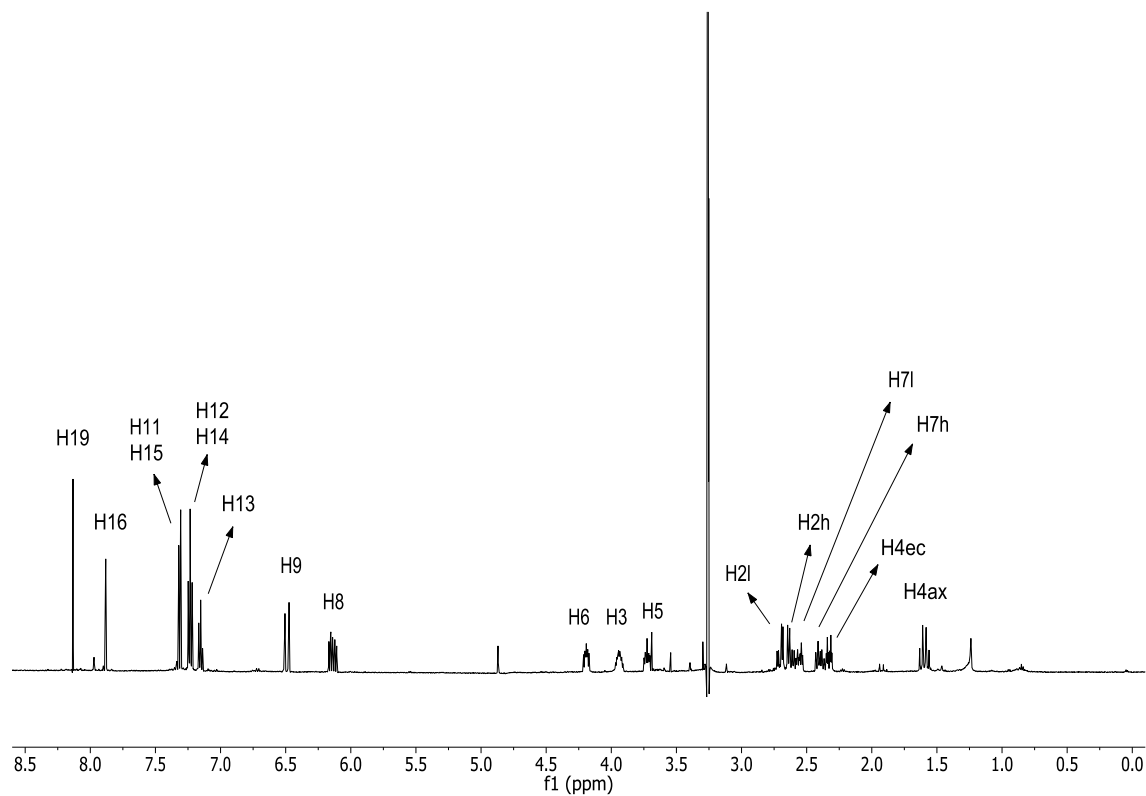


Figura 181. Espectro de RMN ^1H de **79** en CD_3OD a 500 MHz.

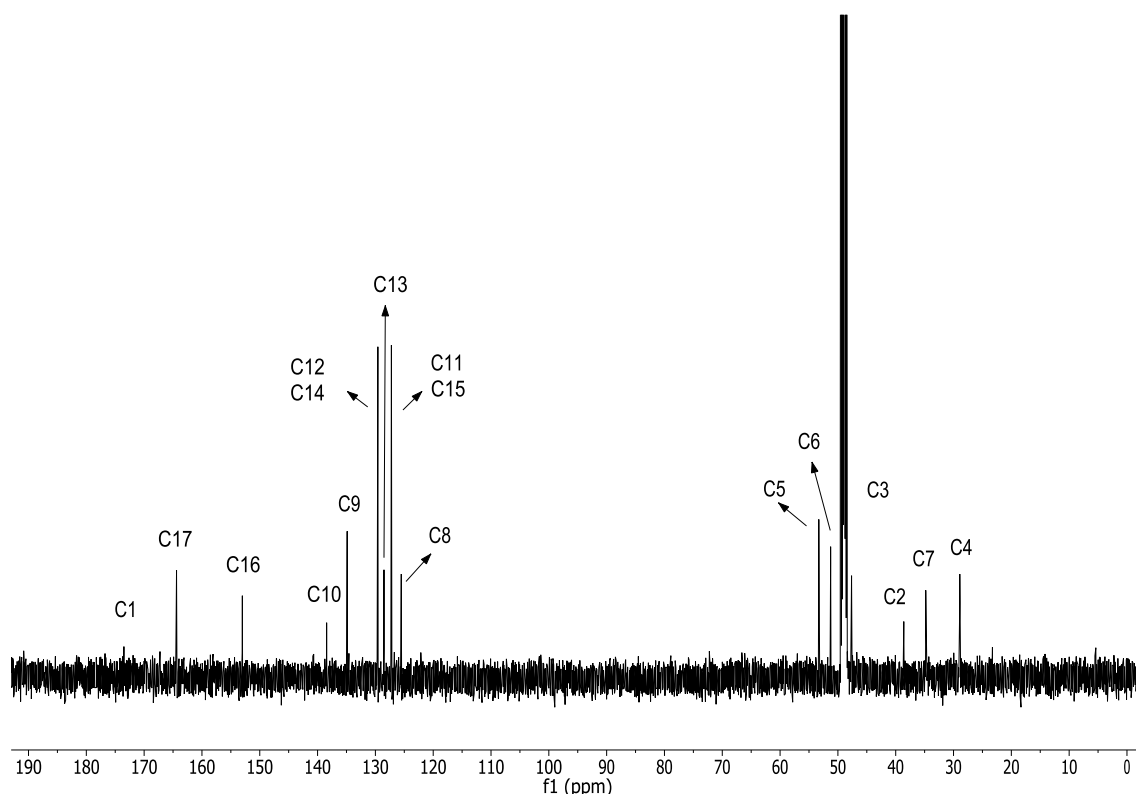


Figura 182. Espectro de RMN ^{13}C de **79** en CD_3OD a 500 MHz.

Del análisis de los experimentos de RMN de ^1H (figura 181) y ^{13}C (figura 182), junto con los experimentos COSY (figura 184) y HSQC (figura 183) en CD_3OD se llegó a las siguientes conclusiones:

- El desplazamiento químico a δ_{C} 173.5 mostró la presencia de un ácido carboxílico, mientras que los desplazamientos a $\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 164.4/8.13 son característicos de un grupo formamida.
- Los desplazamientos químicos a δ_{C} 153.0/7.88 indicaron la existencia de un átomo de carbono con hibridación sp^2 unido a dos átomos electronegativos.
- los desplazamientos a $\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 138.5 (1C), $\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 129.6/7.28 (2C), 128.5/7.21 (1C), 127.2/7.36 (2C) se asignaron a un anillo de benceno monosustituido
- Los desplazamientos químicos a $\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 125.5/6.19, 138.5/6.54 mostraron la presencia de un doble enlace disustituido.
- La existencia de tres grupos metino (CH) adyacentes a heteroátomos, claramente nitrógenos, se dedujo a partir de los desplazamientos químicos a $\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 47.6/4.00, 53.4/3.79 y 51.3/4.25.
- La presencia de tres grupos metileno (CH_2) a $\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 38.4/2.73, 28.9/2.38-1.66 y 34.8/2.61-2.47.

El experimento HSQC (figura 183) permitió asignar cada uno de los protones con sus correspondientes carbonos (ver tabla 120) mientras que con la ayuda del COSY (figura 184) se pudo plantear la existencia de los fragmentos **A-E** mostrados en la figura 185:

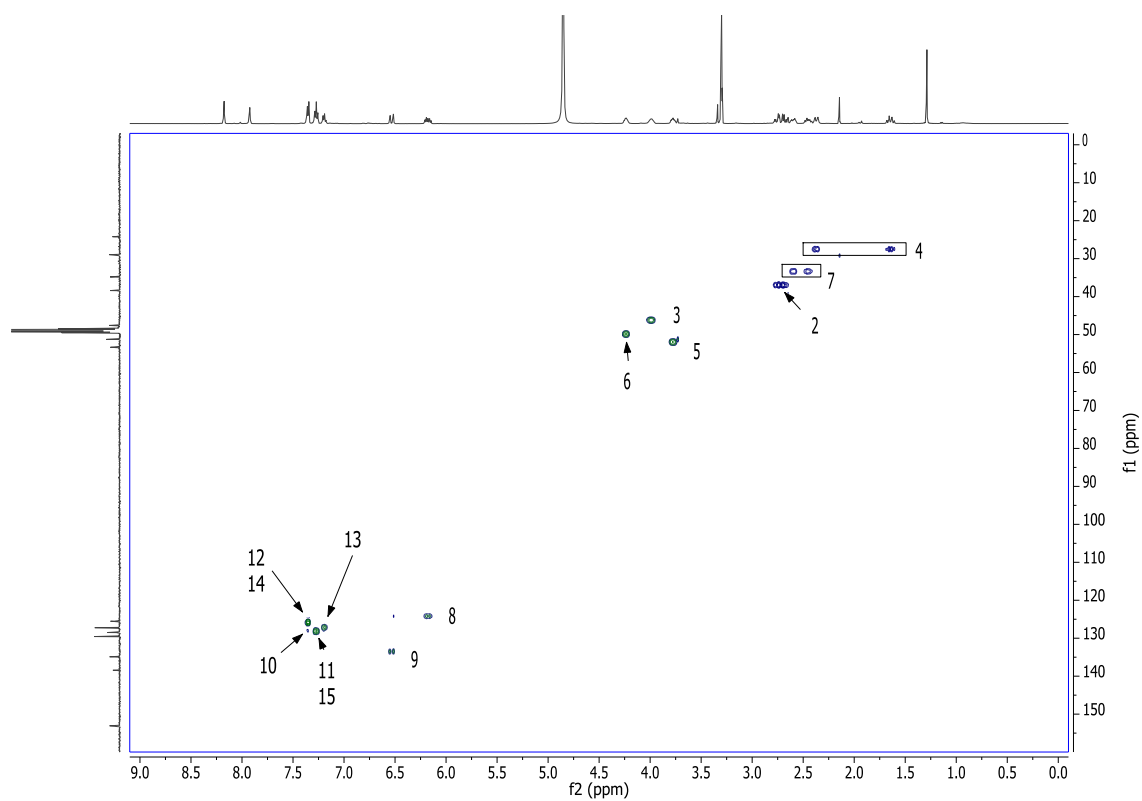
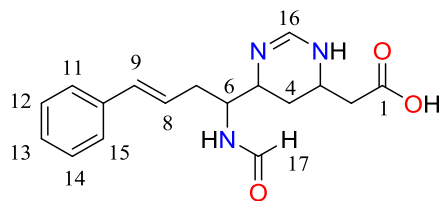


Figura 183. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HSQC de **79** en CD_3OD a 500 MHz.

Tabla 120. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H (500 MHz) y ^{13}C (125MHz) en CD_3OD de **79**.



79

átomo	δ_{C}	δ_{H} , multiplicidad, J
1	173.5	-
2	38.6	H _{2l} 2.71, dd, 5.5, 17.2 H _{2h} 2.62, dd, 7.9, 17.2
3	47.6	3.94, m
4	28.9	4 _{eq} 2.33, dt, 3.8(2), 13.4 4 _{ax} 1.60, dt, 11.1(2), 13.4
5	53.3	3.73, ddd, 3.8, 6.6, 11.1
6	51.3	4.19, ddd, 4.9, 6.6, 8.6
7	34.8	H _{7l} 2.56, ddd, 4.9, 5.5, 13.9 H _{7h} 2.40, dt, 8.6(2), 13.9
8	125.5	6.14, ddd, 5.5, 8.6, 15.8
9	134.9	6.49, d, 15.8
10	138.5	-
11	127.2	7.31, d, 7.6
12	129.6	7.23, t, 7.6
13	128.5	7.15, t, 7.6
14	129.6	7.23, t, 7.6
15	127.2	7.31, d, 7.6
16	153.0	7.88, s
17	164.4	8.13, s

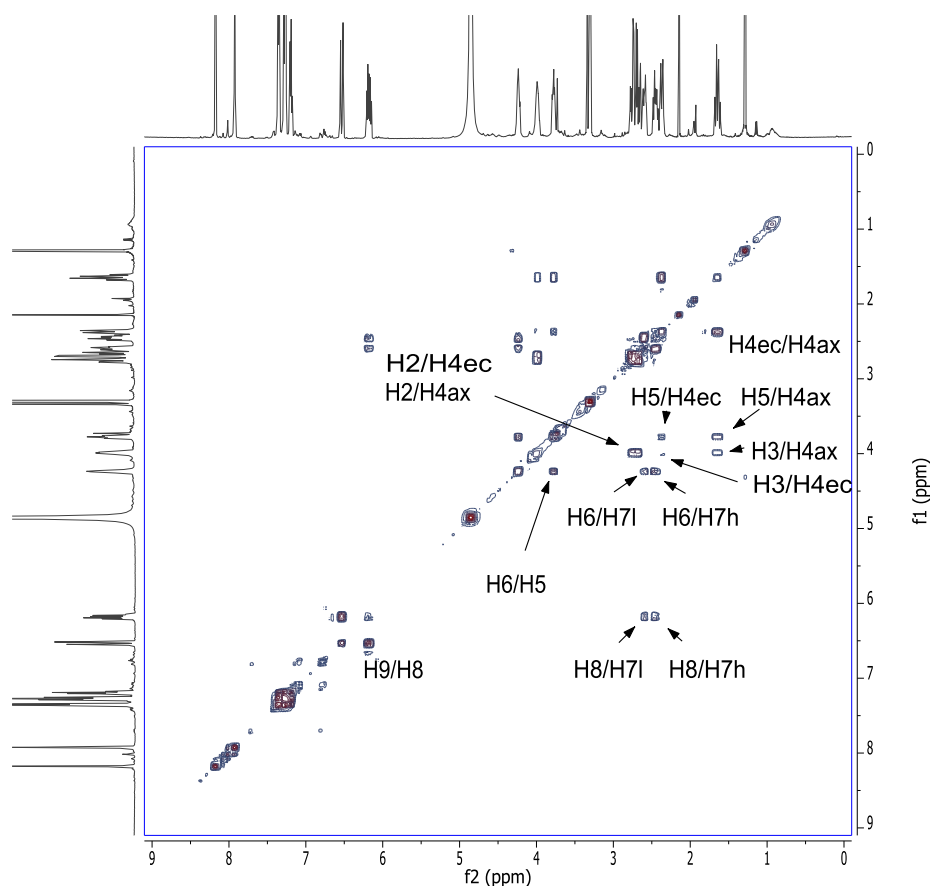


Figura 184. Espectro de correlación ^1H - ^1H COSY de **79** en CD_3OD a 500 MHz.

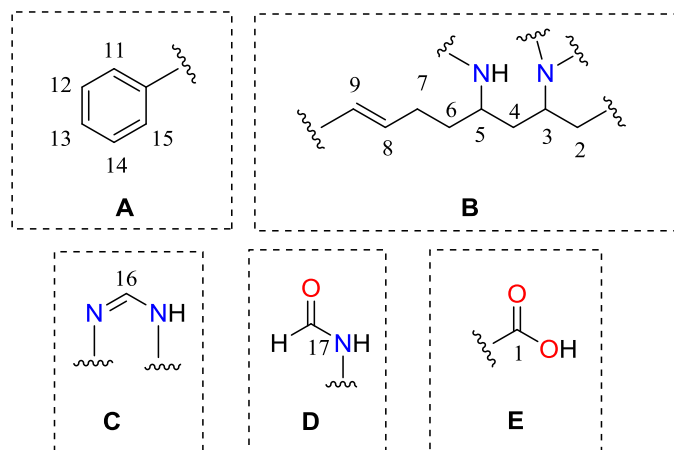


Figura 185. Sistemas de espín deducidos a partir de los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY y HSQC de **79**.

Estos fragmentos **A-E** pudieron ser interconectados a partir de las correlaciones ^1H - ^{13}C a dos y tres enlaces observadas en el experimento HMBC (ver figura 186):

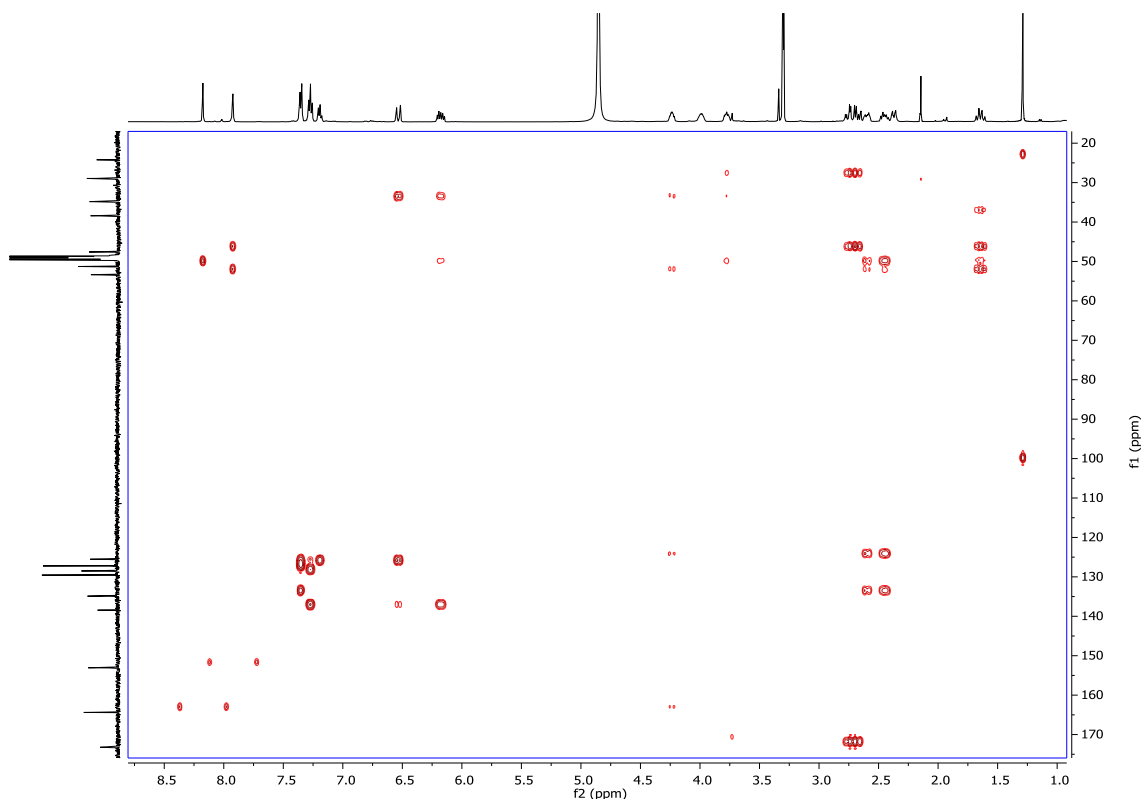


Figura 186. Espectro de correlación ^1H - ^{13}C HMBC de **79** en CD_3OD a 500 MHz.

- Las correlaciones de larga distancia entre H9, H8 y H14 con C10, y entre H11 y C9 permitieron conectar los fragmentos **A** y **B**.
- Las correlaciones observadas entre H2 y H3 con C1 y entre H6 y C17 permitieron unir los grupos ácido carboxílico (fragmento **E**) y formamida (fragmento **D**) al fragmento **B**.
- Teniendo en cuenta los desplazamientos químicos de H16 a 153.1/7.93 ppm y las correlaciones observadas en el espectro HMBC entre H16 y C3 y C5, además de su acoplamiento con el NH a 8.33 ppm, observado en el espectro COSY, indicaron que este grupo metino debería estar entre dos átomos de N. Esto sugirió la presencia de un anillo de 1,4,5,6-tetrahidropirimidina (ver figura 187) tal como se menciona en el apartado 5.2.1., previamente descrito para las manzacidinas A-C.¹⁰⁹

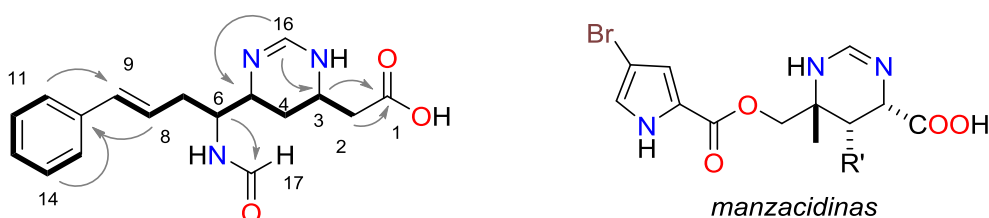


Figura 187. Estructura plana con correlaciones COSY (en negrita) y correlaciones HMBC ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$) para **79** en CD_3OD y estructuras de las manzacidinas.

109. Kobayashi, J.; Kanda, F.; Ishibashi, M; Shigemori, H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4574-4576.

Adicionalmente se realizó el espectro de RMN de ^1H de **79** en acetonitrilo- d_3 (ver figura 188):

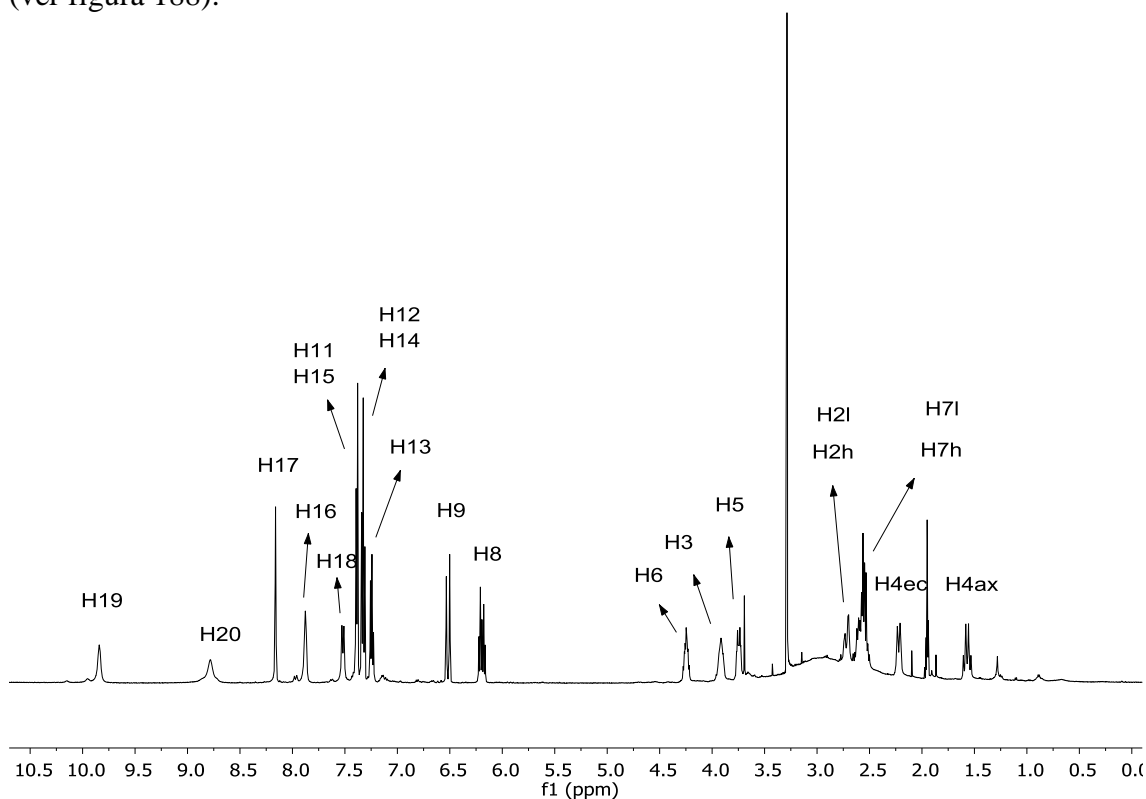


Figura 188. Espectro de RMN de ^1H de **79** en CD_3CN a 500 MHz.

En dicho espectro se observa la presencia de una señal a 7.88 ppm (H16), que se acopla en el COSY con la señal de 8.75 ppm (H20) y con la señal de 9.84 ppm (H19) (ver figura 189). H19 y H20 corresponden a dos protones unidos a nitrógeno, por lo que cabe pensar en la posibilidad de que **79** forme un zwitterión, como el que se muestra en la figura 190:

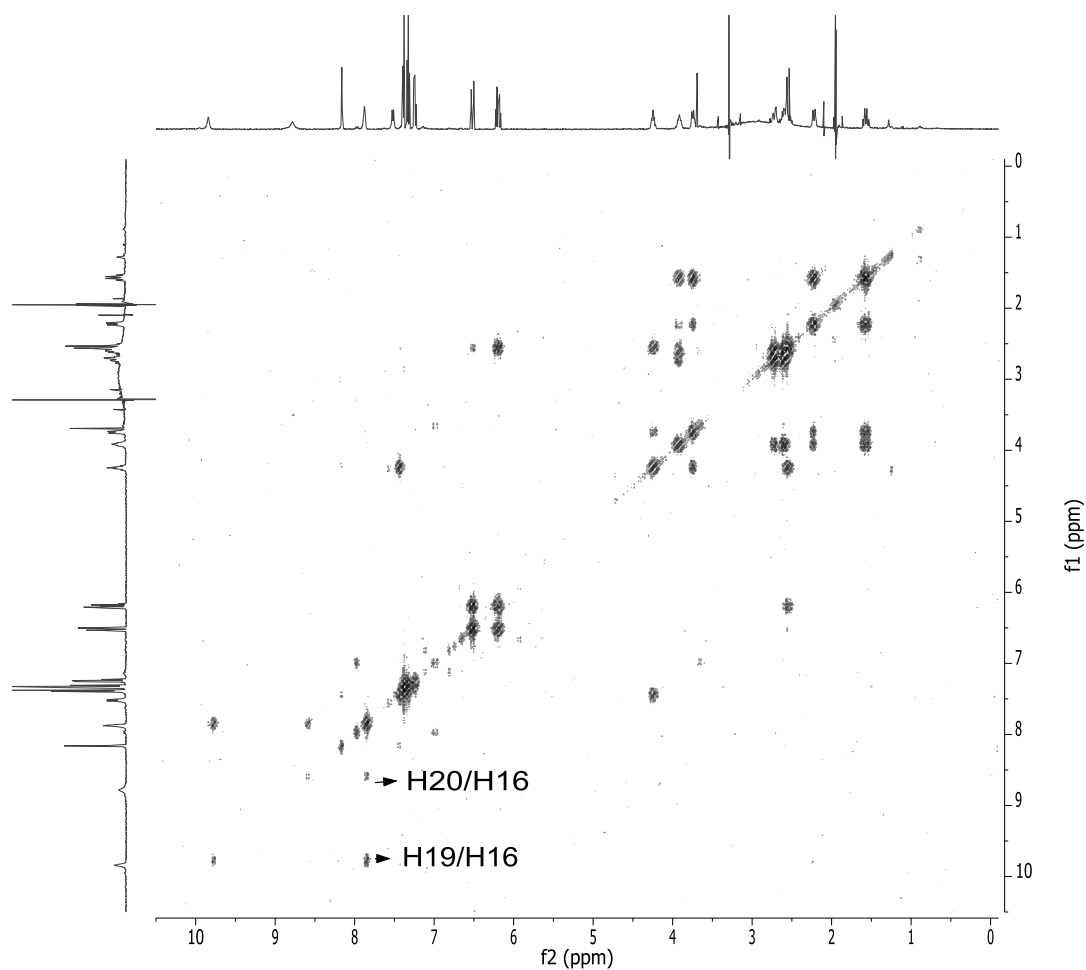


Figura 189. COSY de **79** en CD_3CN a 500 MHz.

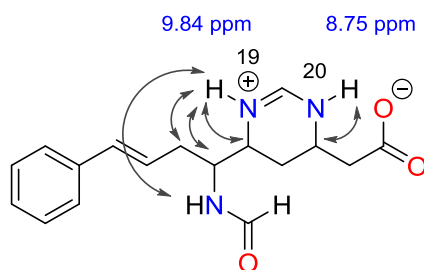


Figura 190. Estructura de **79** en forma de zwitterión, con las correlaciones ROE observadas (representadas como flechas grises) en CD_3CN .

Esta hipótesis se vio confirmada por las correlaciones H19/H16, H19/H18, H19/H5, H19/H6, H19/H7 y H20/H3 observadas en el experimento ROESY (ver figura 191), que aparecen representadas con flechas grises en la figura 190.

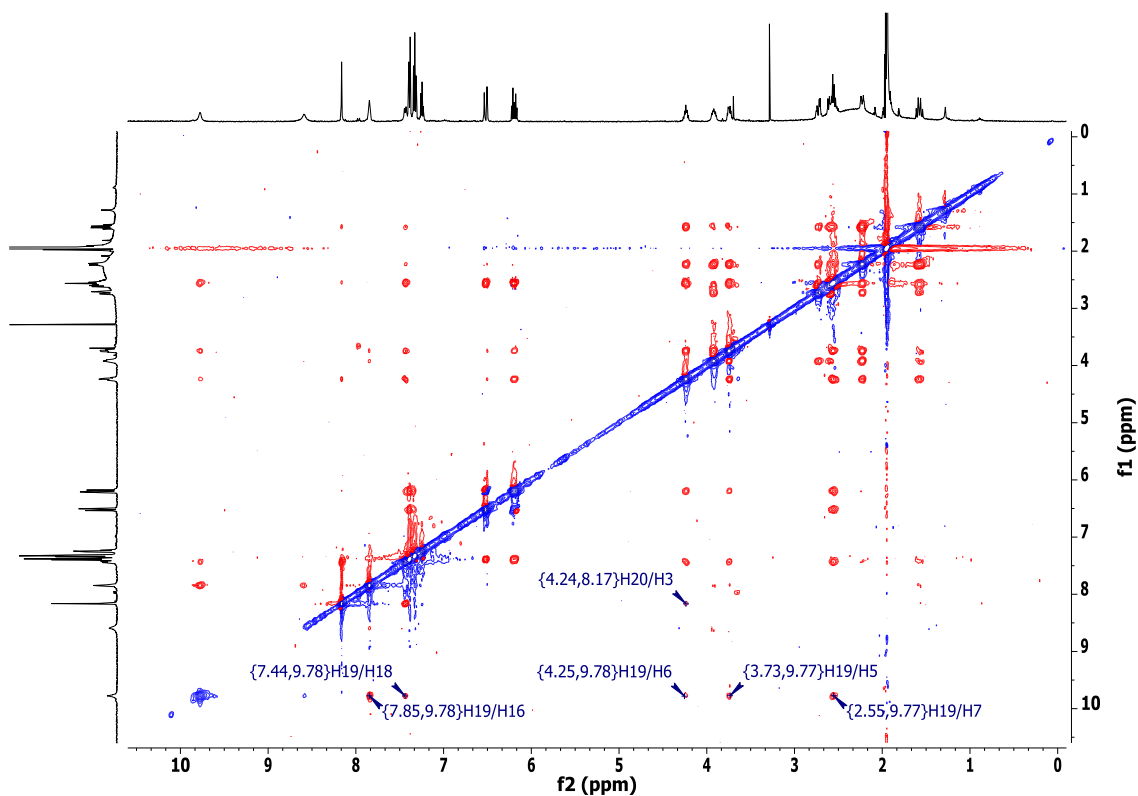
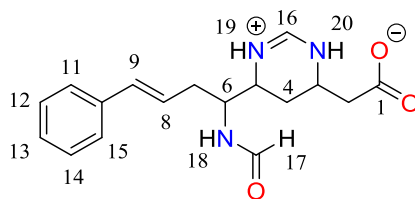


Figura 191. ROESY de **79** en CD_3CN a 500 MHz, con las correlaciones correspondientes a H19 y H20.

Por tanto, la asignación de las señales en el espectro de RMN ^1H en CD_3CN se corresponde con las presentadas en la tabla 121:

Tabla 121. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H (500 MHz) de **79** en CD_3CN .



79

átomo	δ_{H} , multiplicidad, J
1	-
2	2.71, m
3	3.91, m
4	$\text{H}_{4\text{ec}}$ 2.22, m $\text{H}_{4\text{ax}}$ 1.57, m
5	3.74, m
6	4.24, m
7	2.56, m
8	6.19, dt, 7.1, 15.9
9	6.52, d, 15.9
10	-
11	7.39, d, 7.0
12	7.32, t, 7.0
13	7.15, t, 7.0
14	7.32, t, 7.0
15	7.31, d, 7.0
16	7.88, s
17	8.16, s
18	7.52, d, 9.4
19	9.84, s
20	8.75, s

5.2.2.2. Determinación de la estereoquímica relativa

La configuración del doble enlace C8-C9 se estableció como *E* basándose en el valor de la constante de acoplamiento entre H8 y H9 de 15.8 Hz.

5.2.2.2.a) Estereoquímica relativa entre los carbonos 3 y 5

5.2.2.2.a.1. NOE

Se realizó un experimento NOESY en metanol- d_4 (ver figura 192) y se observa que existen, entre otras, correlación entre los protones H5 y H3, lo que indica que dichos protones se encuentran próximos en el espacio.

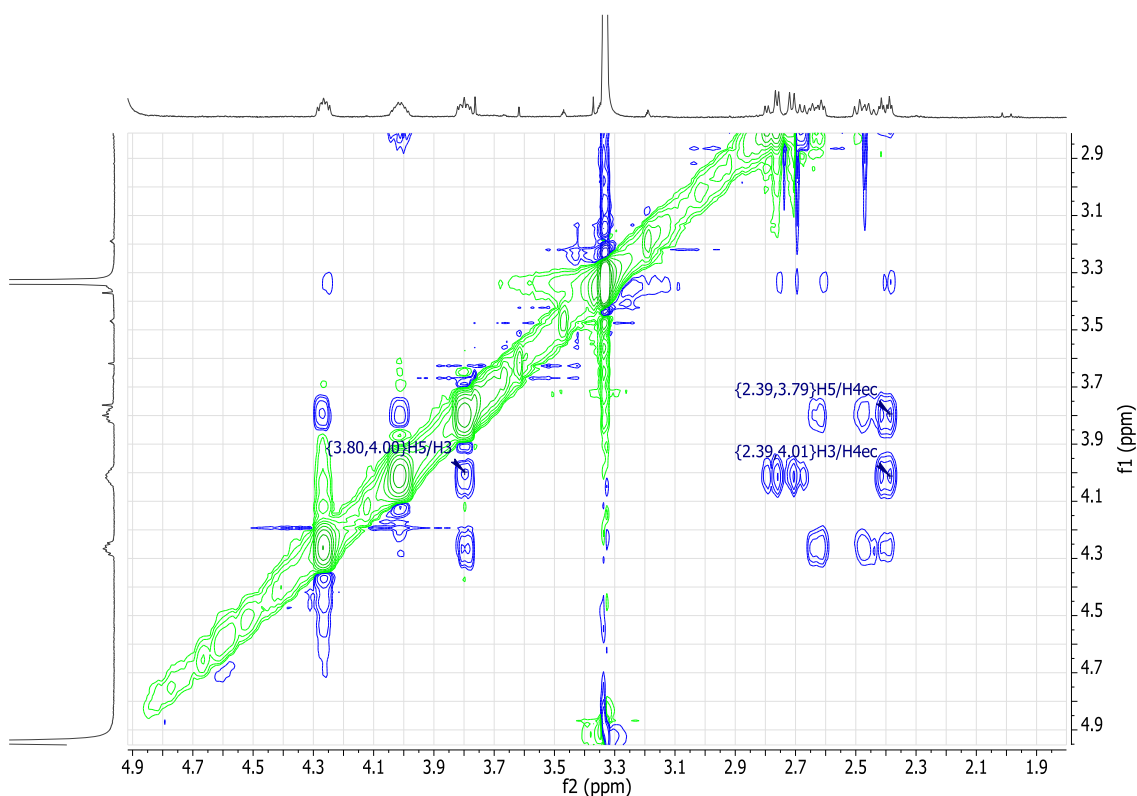


Figura 192. Ampliación del espectro NOESY de **79** en CD₃OD a 500 MHz con las correlaciones correspondientes a H5 y H3.

5.2.2.2.a.2. Estudio de RMN de ¹H

La estereoquímica relativa *sin* entre los carbonos 3 y 5 en el anillo de pirimidina en el experimento NOESY se corroboró con el análisis de las constantes de acoplamiento a tres enlaces protón-protón. Los valores grandes de las constantes $^3J(\text{H3}, \text{H4}_{\text{ax}}) = 11.1 \text{ Hz}$ y $^3J(\text{H4}_{\text{ax}}, \text{H5}) = 11.1 \text{ Hz}$ sugieren una orientación axial para esos tres protones. Esta propuesta fue concordante con el estudio conformacional realizado sobre la *sin*-1,4-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina con módulo MACROMODEL del programa Maestro⁵⁶ (ver figura 193), el cual mostró la presencia de un conformero **A** tipo semisilla, que resultó ser 4.51 kcal/mol más estable que el conformero **B** de bote semitorcido, en el que los dos sustituyentes están en posiciones pseudoaxiales.

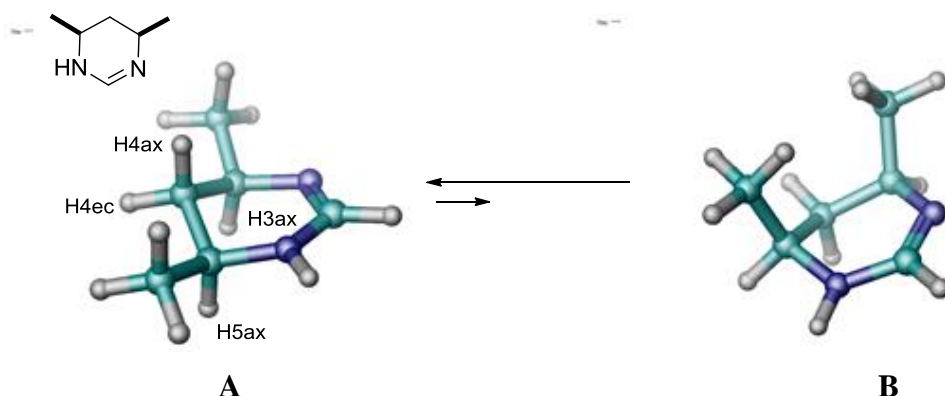


Figura 193. Estereoquímica relativa del anillo de theonellapirimidina (**79**). Estudio conformacional en MACROMODEL del *sin*-1,4-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, donde los dos conformeros presentan una diferencia en energía de 4.51 kcal/mol . **A**=conformero semisilla, **B**=conformero bota semitorcido.

5.2.2.2.a.3. Aplicación de la metodología de Murata

Los centros quirales C3 y C5 constituyen un ejemplo de un sistema 1,3 diquiral donde se puede aplicar la metodología descrita a lo largo del capítulo 2. Para ello, se realizó un experimento HECADÉ en metanol deuterado para obtener las constantes de acoplamiento heteronucleares necesarias para llevar a cabo el análisis configuracional (ver figura 194), mientras que las constantes homonucleares se extrajeron del espectro de RMN de ^1H .

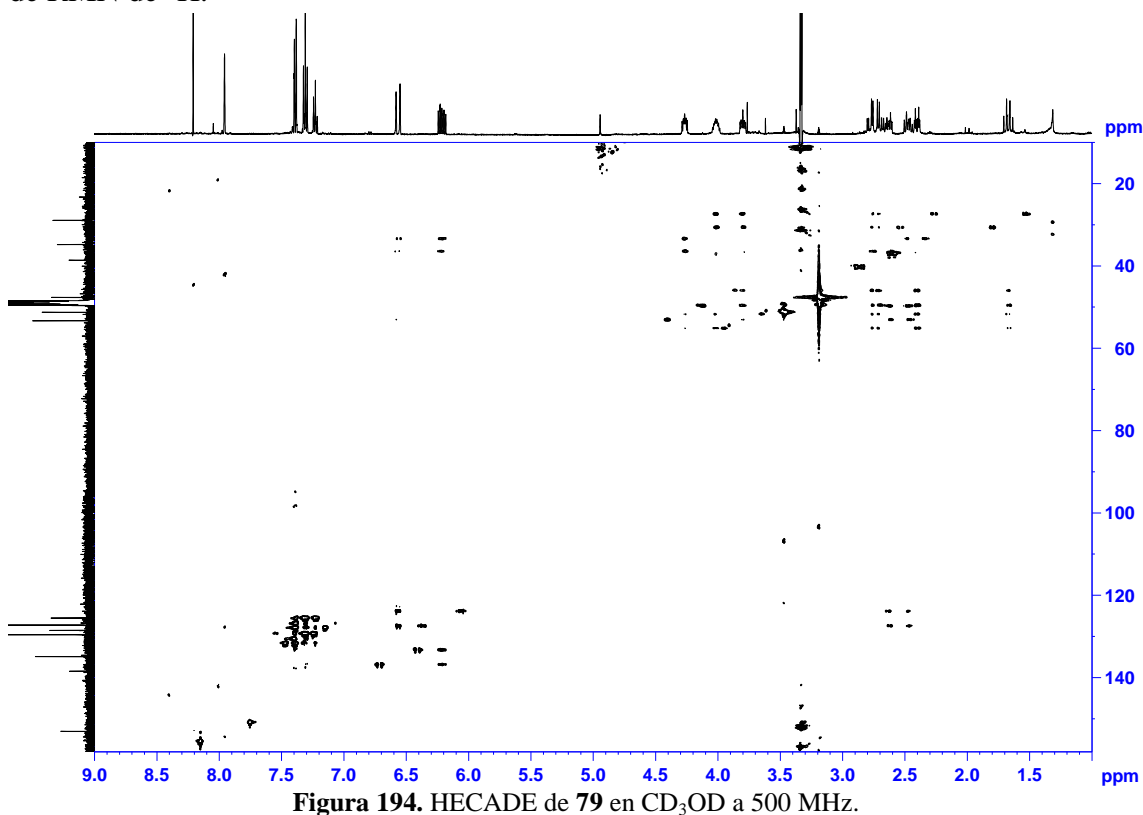


Figura 194. HECADÉ de **79** en CD_3OD a 500 MHz.

El intervalo de valores a considerar, según el criterio establecido en el capítulo 2 en torno a los carbonos 3 y 5, son dos sistemas N-C (que se consideran equivalentes a dos sistemas O-C) unidos por un grupo metileno (ver figura 195):

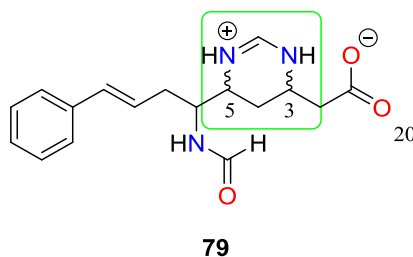


Figura 195. Sistema 1,3 diquiral para la theonellapirimidina (**79**).

Estereoquímica relativa en torno a los carbonos 3 y 5. En la tabla 122 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **79** en torno al enlace C3-C4. La constante $^3J(\text{H3}, \text{H4ax})$ presenta un valor grande, lo que sugiere la presencia de un único conformero donde ambos átomos se disponen antiperiplanares. Las demás constantes presentan valores intermedios (S-M ó M-L). Si se toman valores extremos, las constantes $^3J(\text{H3}, \text{H4ec})$ y $^3J(\text{C5}, \text{H3})$ pequeñas sugieren que H3 se sitúa sinclinal a H4ec y C5 respectivamente. El valor grande de $^2J(\text{C3}, \text{H4ax})$ indica que el átomo electronegativo unido a C3 (N) se encuentra sinclinal a H4ax, mientras que el valor pequeño de $^2J(\text{C3}, \text{H4ec})$ indica que el nitrógeno unido a C3 se sitúa antiperiplanar a H4ec. No se pudo determinar el valor de $^3J(\text{C2}, \text{H4ax})$ ni de $^3J(\text{C2}, \text{H4ec})$. La etiqueta resultante teniendo en cuenta valores extremos (LS--SLS) corresponde al conformero **I** de la tabla 124.

Tabla 122. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **79** en torno al enlace C3-C4.

$^3J(\text{H}, \text{H})$ (Hz)	RMN- ^1H	Etiqueta sistema N-C (\approx O-C)	Etiqueta sistema N-C (\approx O-C) considerando valores extremos
$^3J(\text{H3}, \text{H4ax})$	+11.1	L	L
$^3J(\text{H3}, \text{H4ec})$	+3.8	S-M	S
$^nJ(\text{C}, \text{H})$ (Hz)	HECADE		
$^3J(\text{C2}, \text{H4ax})$	n.o.	-	-
$^3J(\text{C2}, \text{H4ec})$	n.l.	-	-
$^3J(\text{C5}, \text{H3})$	+2.8	S-M	S
$^2J(\text{C3}, \text{H4ax})$	-5.3	M-L	L
$^2J(\text{C3}, \text{H4ec})$	-2.6	S-M	S

n.o. No se observa el acoplamiento. n.l. No se pudo extraer el valor de la constante de acoplamiento

En la tabla 123 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **79** en torno al enlace C4-C5. La constante $^3J(\text{H4ax}, \text{H5})$ presenta un valor grande, lo que sugiere que ambos átomos se disponen antiperiplanares, mientras que el valor pequeño de $^3J(\text{C6}, \text{H4ax})$ sugiere una disposición sinclinal entre C6 y H4ax. El valor grande de $^2J(\text{C5}, \text{H4ax})$ sugiere que el átomo electronegativo unido a C5 (N) se

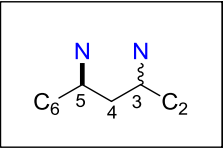
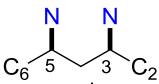
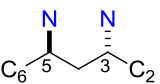
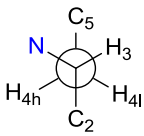
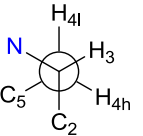
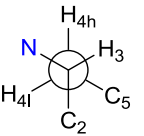
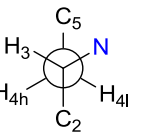
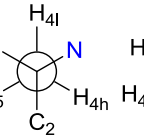
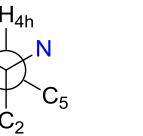
encuentra sinclinal a H4ax. Las demás constantes presentan valores intermedios (S-M ó M-L). Si se toman valores extremos, las constantes $^3J(\text{H4ec}, \text{H5})$ y $^3J(\text{C6}, \text{H4ec})$ pequeñas sugieren que H4ec se sitúa sinclinal a H5 y C6. El valor pequeño de $^2J(\text{C5}, \text{H4ec})$ indica que el átomo electronegativo unido a C3 (N) se encuentra antiperiplanar a H4ax. No se pudo determinar el valor de $^3J(\text{C3}, \text{H5})$. La etiqueta resultante teniendo en cuenta valores extremos, LS-SSLS, se corresponde con el conformero **VII** de la tabla 124.

Tabla 123. Constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **79** en torno al enlace C4-C5.

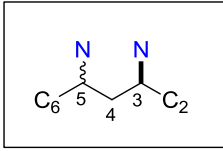
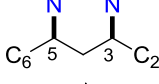
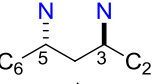
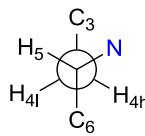
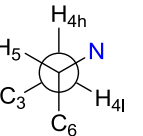
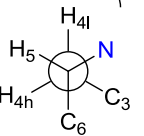
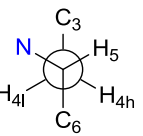
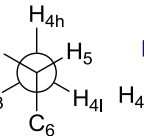
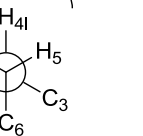
$^3J(\text{H}, \text{H})$ (Hz)	RMN- ^1H	Etiqueta sistema N-C ($\approx\text{O-C}$)	Etiqueta sistema N-C ($\approx\text{O-C}$) considerando valores extremos
$^3J(\text{H4ax}, \text{H5})$	+11.1	L	L
$^3J(\text{H4ec}, \text{H5})$	+3.8	S-M	S
$^nJ(\text{C}, \text{H})$ (Hz)	HECADE		
$^3J(\text{C3}, \text{H5})$	n.o.	-	-
$^3J(\text{C6}, \text{H4ax})$	+2.3	S	S
$^3J(\text{C6}, \text{H4ec})$	+2.6	S-M	S
$^2J(\text{C5}, \text{H4ax})$	-5.4	L	L
$^2J(\text{C5}, \text{H4ec})$	-2.0	S-M	S

Tabla 124. Confórmeros alternados en torno a los enlaces C3-C4 y C4-C5 de **79** con sus correspondientes etiquetas.

Confórmeros alternados en torno al enlace C3-C4:

						
						
						
Enlace C3-C4						
	I	II	III	IV	V	VI
	$^3J(\text{H3}, \text{H4ax})$	L	S	S	L	S
	$^3J(\text{H3}, \text{H4ec})$	S	S	L	S	S
	$^3J(\text{C2}, \text{H4ax})$	S	S	S	S	L
	$^3J(\text{C2}, \text{H4ec})$	S	L	S	L	S
	$^3J(\text{C5}, \text{H3})$	S	L	S	S	L
	$^2J(\text{C3}, \text{H4h})$	L	S	L	L	L
	$^2J(\text{C3}, \text{H4l})$	S	L	L	L	S

Confórmeros alternados en torno al enlace C4-C5:

						
						
						
Enlace C4-C5						
	VII	VIII	IX	X	XI	XII
	$^3J(\text{H4ax}, \text{H5})$	L	S	S	S	L
	$^3J(\text{H4ec}, \text{H5})$	S	L	S	L	S
	$^3J(\text{C3}, \text{H5})$	S	S	L	S	S
	$^3J(\text{C6}, \text{H4ax})$	S	L	S	L	S
	$^3J(\text{C6}, \text{H4ec})$	S	S	L	S	L
	$^2J(\text{C5}, \text{H4ax})$	L	L	S	L	L
	$^2J(\text{C5}, \text{H4ec})$	S	L	L	S	L

Combinando los resultados obtenidos en las tablas 122 y 123, la configuración relativa en torno al enlace C3-C5 es *sin*, lo cual coincide con los resultados del apartado anterior.

5.2.2.2.b) Estereoquímica relativa entre los carbonos 5 y 6

5.2.2.2.b.1. NOE y ROE

Además de la correlación H5/H3 ya mencionada en el apartado 5.2.2.2.a.1, se observa la correlación H6/H4, lo que indica que dichos protones se encuentran próximos en el espacio (ver figura 196):

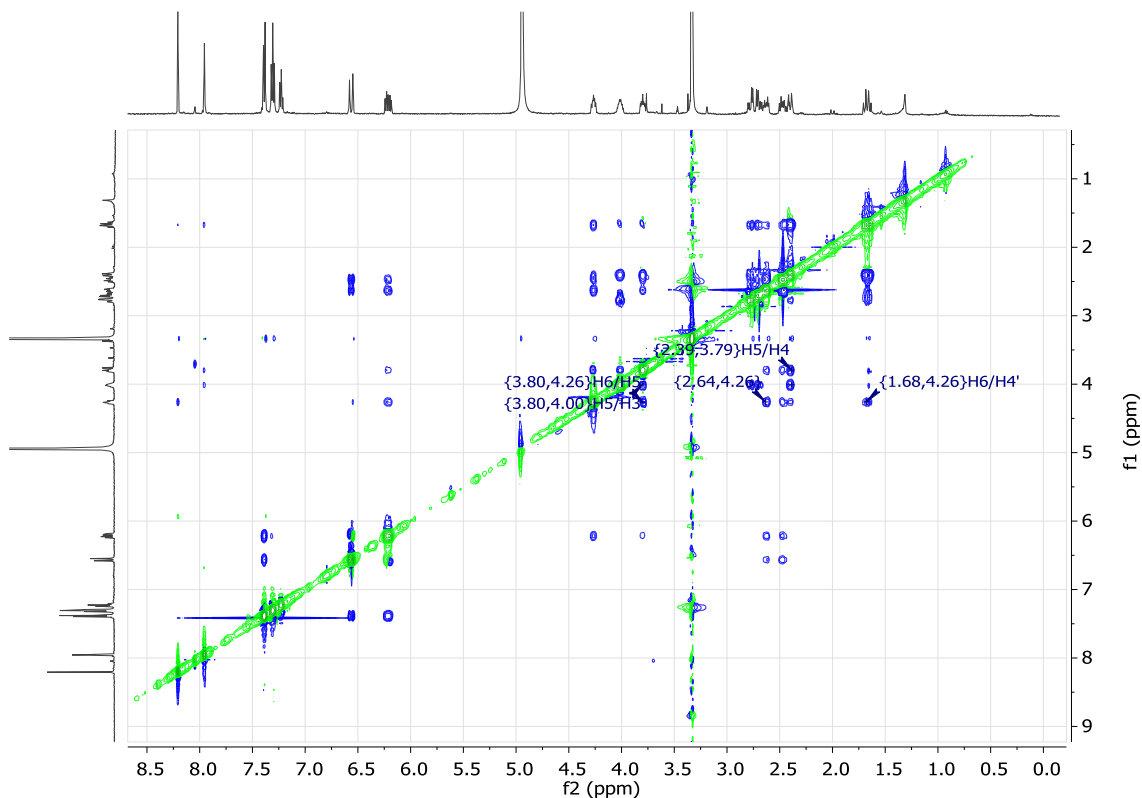


Figura 196. Espectro NOESY de **79** en CD₃OD a 500 MHz.

En el experimento ROESY en acetonitrilo-d₃ (ver figura 197) se observó que existían, entre otras, correlaciones entre H18/H4ax, H18/H4ec, H18/H5 y H5/H3, lo que indica que H18 está cercano en el espacio a H5 y a los protones diastereotópicos del carbono 4 (H4ax y H4ec).

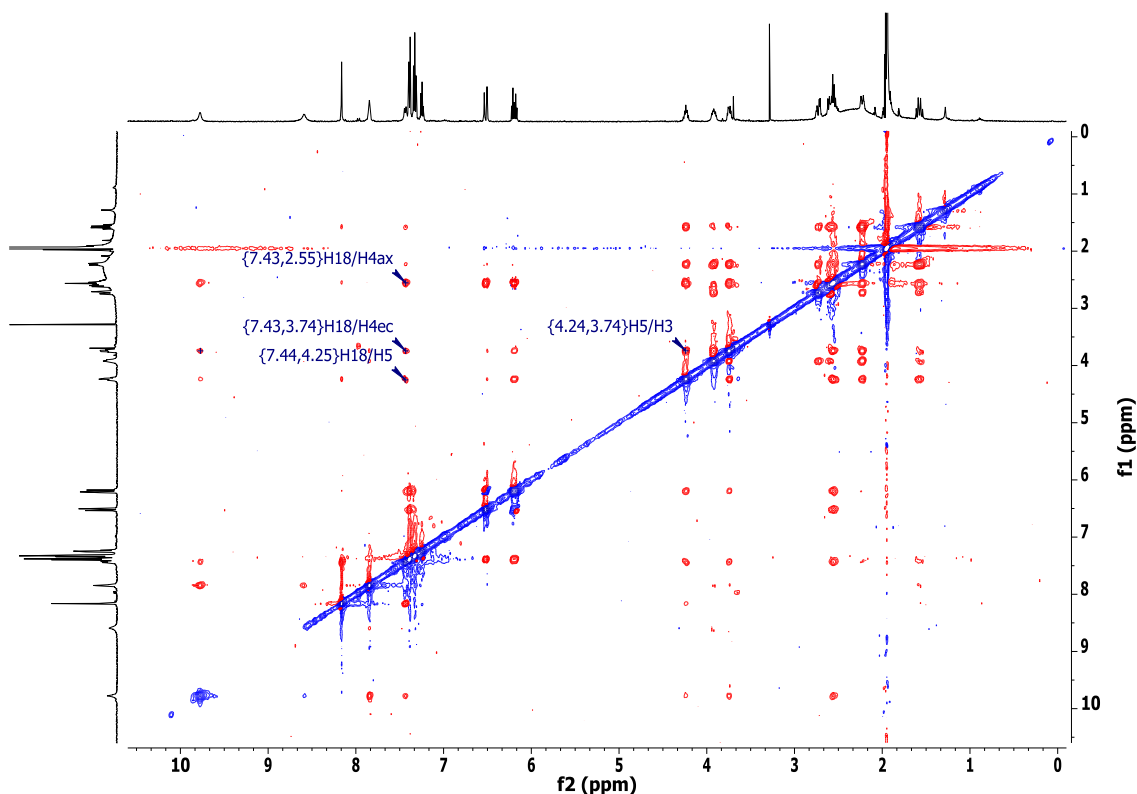


Figura 197. ROESY de **79** en CD_3CN a 500 MHz, con las correlaciones correspondientes a H18 y H5.

5.2.2.2.b.2. Aplicación de la metodología de Murata

Como en el caso de los carbonos C3-C5, en torno a los carbonos 5 y 6 se puede emplear la metodología de Murata para la resolución de la estereoquímica relativa. El intervalo de valores a considerar en este caso, según el criterio establecido en el capítulo 2, es el de un sistema N-N (ver figura 198):

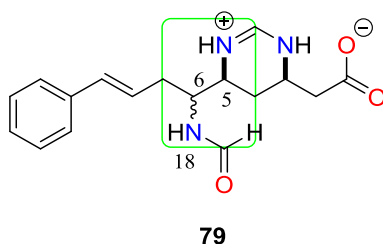


Figura 198. Sistema 1,3 diquiral para la theonellapirimidina (**79**).

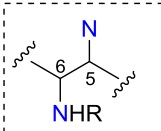
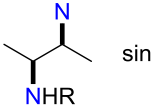
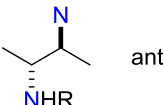
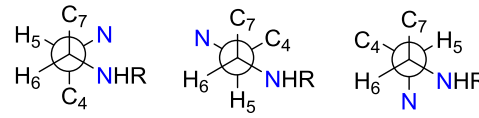
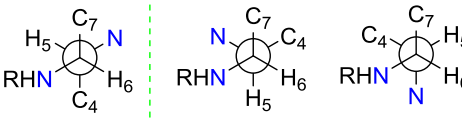
En la tabla 125 se recogen los valores de las constantes de acoplamiento homo y heteronucleares de **79** en torno al enlace C5-C6. La constante $^3J(\text{H5}, \text{H6})$ presenta un valor grande, lo que sugiere la presencia de un único rotámero, donde ambos protones se encuentran en disposición antiperiplanar. El valor pequeño de $^3J(\text{C7}, \text{H5})$ indica que C7 y H5 se sitúan en una disposición sinclinal. Los valores grandes de $^2J(\text{C5}, \text{H6})$ y $^2J(\text{C6}, \text{H5})$ sugieren que los átomos electronegativos unidos a C5 y C6 (N en ambos casos) se encuentra sinclinales a H6 y H5 respectivamente. Si se considera $^3J(\text{C4}, \text{H6})$ (que posee un valor S-M) como pequeño, la etiqueta resultante (LSSLL) coincide con los conformeros **III** y **IV** de la tabla 126. Si se tienen en cuenta las correlaciones NOE

H6/H4 y ROE H18/H4 observadas (H18 es el protón del grupo representado como NHR en la tabla 126), los resultados sólo son compatibles con el conformero **IV**, donde los protones de C4, H18 y H5 están próximos en el espacio. Por tanto, la configuración de **79** en torno al enlace C5-C6 es *anti*.

Tabla 125. Constantes de acoplamiento homo /heteronucleares de **79** en torno al enlace C5-C6.

3J (H, H) (Hz)	RMN- 1H	Etiqueta sistema N-N
3J (H5,H6)	+6.6	L
nJ (C, H) (Hz)	HECADE	
3J (C4,H6)	+2.9	S-M
3J (C7,H5)	+1.9	S
2J (C5, H6)	-4.5	L
2J (C6, H5)	-5.0	L

Tabla 126. Valores esperados para las constantes de acoplamiento de los conformeros alternados de **79** en torno al enlace C5-C6.

<div> R=COH</div>	<div> sin</div>	<div> anti</div>				
	<div></div>	<div></div>				
Enlace C5-C6	I	II	III	IV	V	VI
$^3J(\text{H5},\text{H6})$	S	S	L	L	S	S
$^3J(\text{C4},\text{H6})$	S	L	S	S	S	L
$^3J(\text{C7},\text{H5})$	S	L	S	S	L	S
$^2J(\text{C5},\text{H6})$	S	L	L	L	S	L
$^2J(\text{C6},\text{H5})$	S	L	L	L	L	S

5.2.2.2.b.3. Estudio por modelización molecular.

En este apartado se realizó un estudio por modelización molecular de los dos posibles diastereoisómeros y se compararon los desplazamientos químicos experimentales de ^{13}C y 1H con aquellos calculados por DFT, con el fin de confirmar la estereoquímica en torno al enlace C5-C6.

- *Búsqueda conformacional con MACROMODEL*

En la figura 199 se representan los dos diastereoisómeros posibles para la theonellapirimidina (**79**). Teniendo en cuenta que la configuración relativa de los sustituyentes de los carbonos 3 y 5 es *cis*, como se dedujo en el apartado anterior, no es necesario el estudio conformacional de los diastereoisómeros *trans*. A los dos posibles diastereoisómeros *cis* se les denominó *sin-cis* (**79a**) y *anti-cis* (**79b**), según el sustituyente de C6 se encuentre hacia arriba o hacia abajo respectivamente en las estructuras representadas:

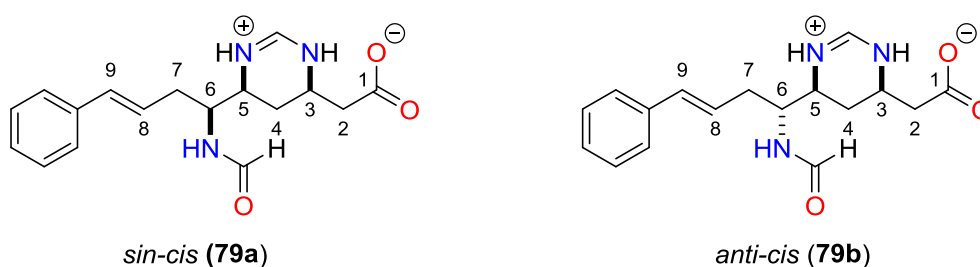


Figura 199. Posibles dos diastereoisómeros para **79**.

Se realizó en primer lugar una búsqueda conformacional con el programa MACROMODEL,⁵⁶ fijándose una ventana energética de 3.0 Kcal/mol, y contabilizándose solo aquellas estructuras que se encontrasen dentro de dicha energía (ver figura 200):

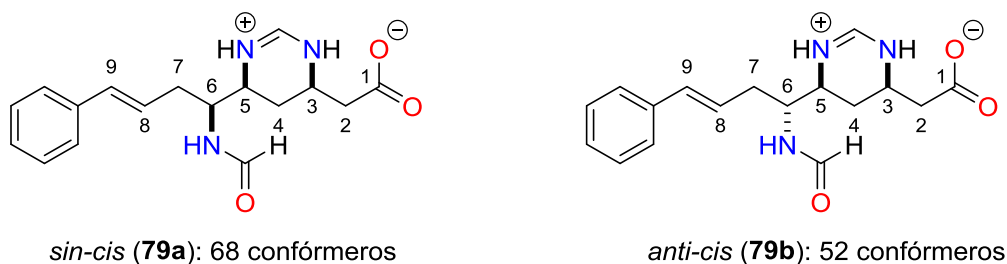


Figura 200. Confórmeros obtenidos con MACROMODEL de Maestro 9.8 para **79**.

Se observó en dicha búsqueda conformacional que existe suficiente flexibilidad en torno al grupo amida unido al carbono 6 como para que alguno de los confórmeros de configuración *sin-cis* presenten NOE (ver ejemplos de confórmeros *sin-cis* y *anti-cis* en la figura 201 y 202), por lo que la asignación de la configuración *anti* para el enlace C5-C6 mediante la metodología de Murata no es del todo fiable. Este hecho refuerza la idea de realizar el cálculo teórico de los desplazamientos de ^{13}C y ^1H para los dos posibles diastereoisómeros de la theonellapirimidina y compararlos con los del producto natural para confirmar que la estructura asignada en el apartado anterior es la correcta.

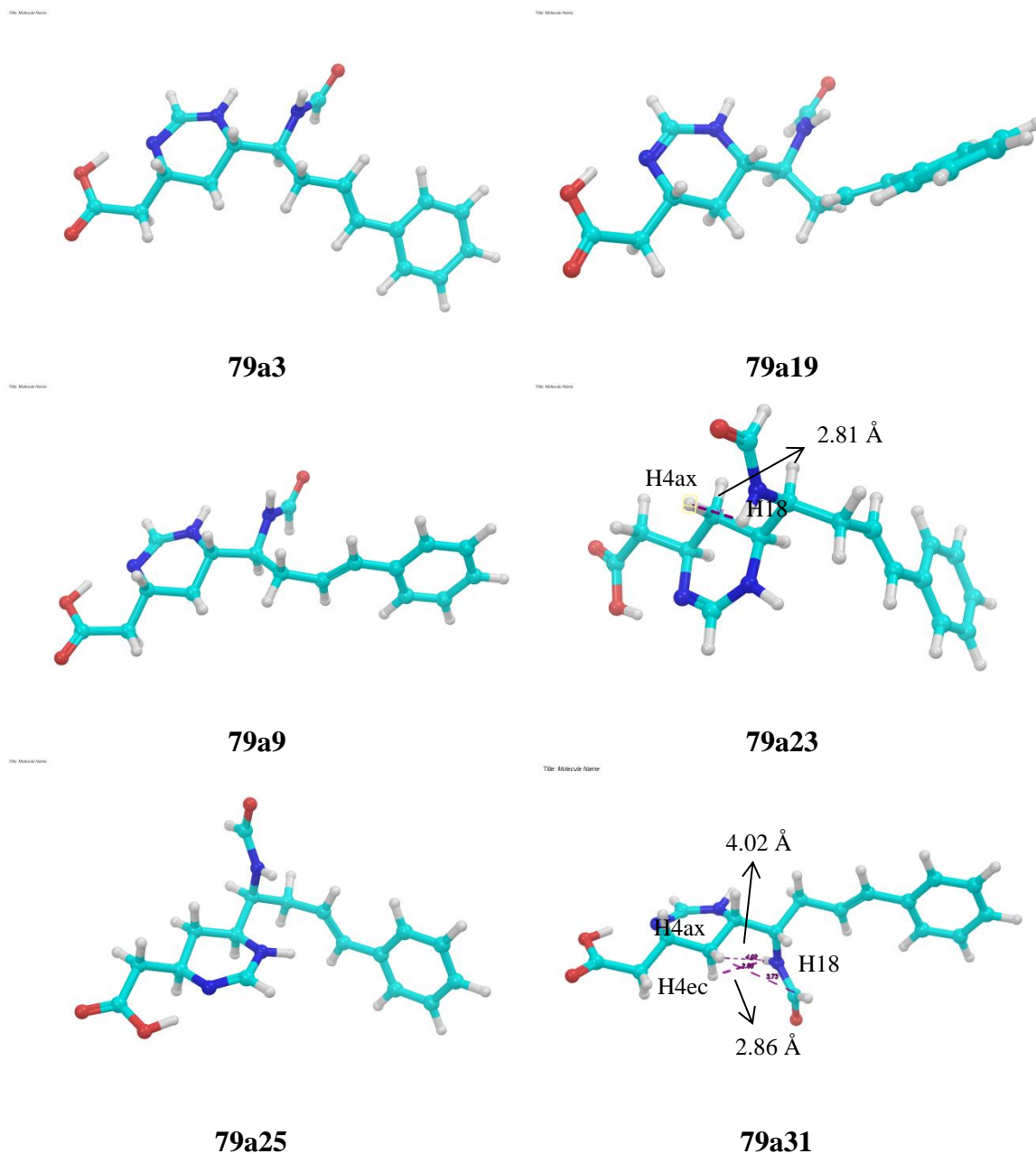


Figura 201. Conórmeros de la configuración *sin-cis* (**79a**), 82.9% de la población conformacional. En dos de ellos (**79a23** y **79a21**) se observa NOE entre H18 y H4ax y/o H4ec.

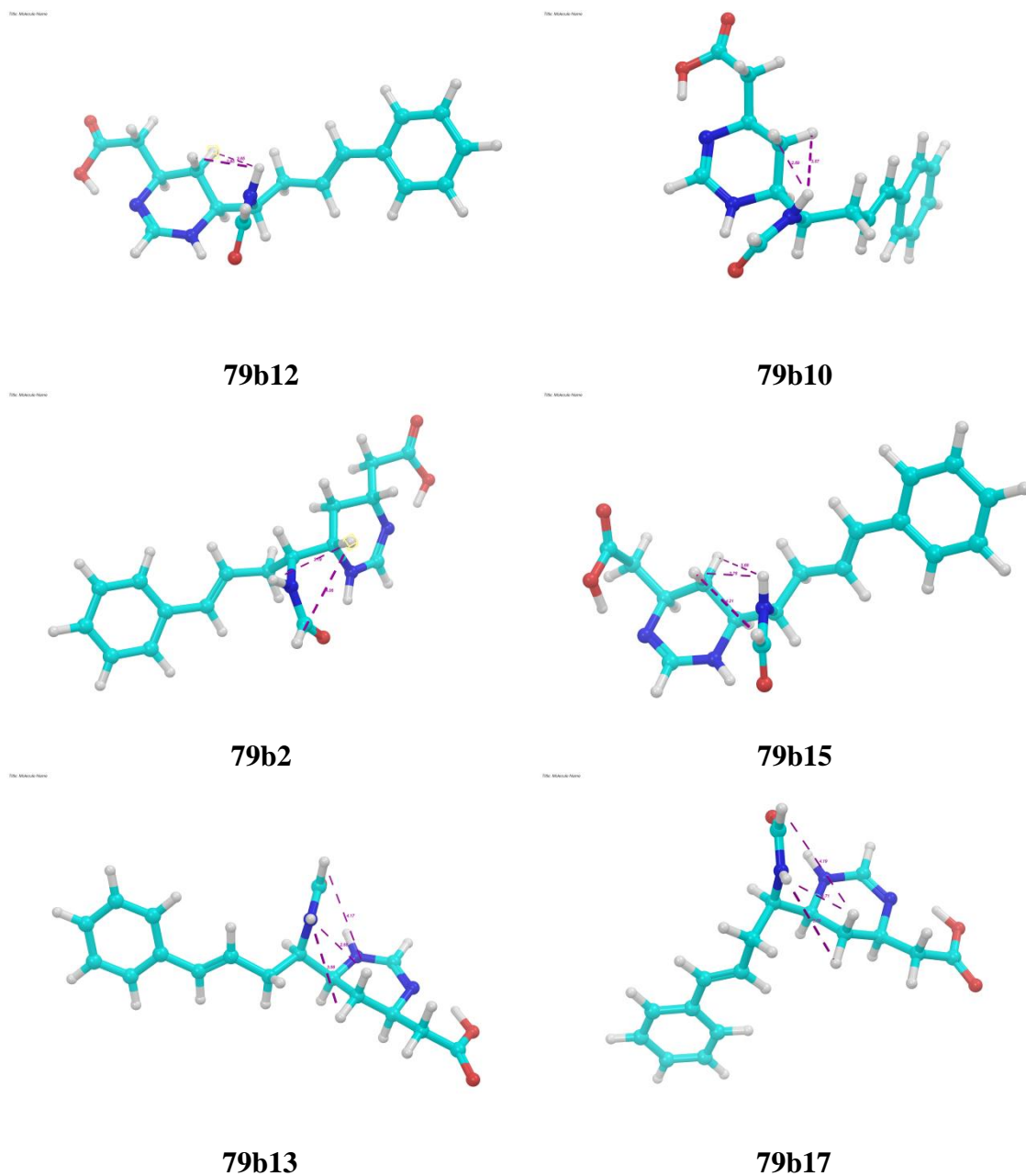


Figura 202. Confórmeros de la configuración *anti-cis* (**79b**), 100% de la población conformacional. En todos ellos se observa NOE entre H18 y H4ax y/o H4ec.

Con ayuda del programa Gaussian 09³⁸ se calcularon los desplazamientos en cloroformo mediante un método DFT para cada uno de los conformeros. Cabe destacar que aunque la estructura inicial que se propuso, tanto para la configuración *sin-cis* como para *anti-cis*, fue la representada en la figura 203A, la estructura que se generó en los archivos “.out” de Gaussian es la representada en la figura 203B, donde el doble enlace del anillo de tetrahidropirimidina se encuentra deslocalizado entre los dos nitrógenos y H2O está unido al átomo de oxígeno en lugar de al átomo de nitrógeno. Esto implica que no existe carga formal, sino carga parcial positiva:

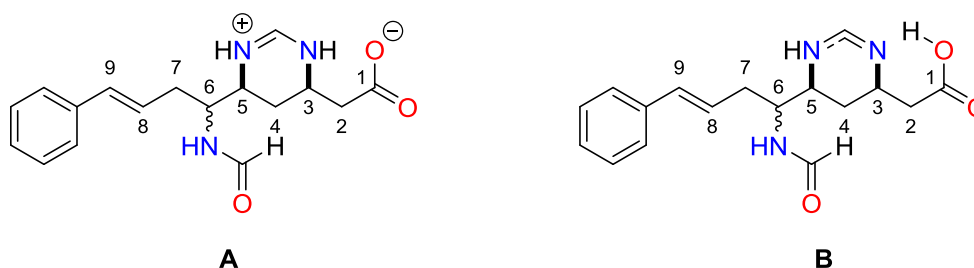


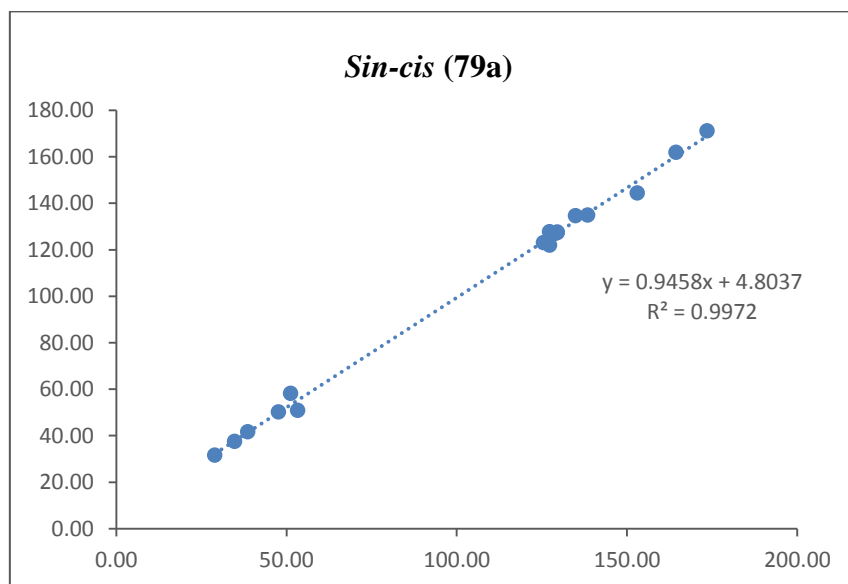
Figura 203. Estructura minimizada en macromodel (**A**) y estructura procedente de los cálculos de Gaussian (**B**).

- Comparación de los desplazamientos de RMN de ¹³C

Se empleó para los cálculos en Gaussian la combinación del funcional MPW1PW91 y el conjunto base 6-311+G(2d,p). Los desplazamientos químicos finales se calcularon por promedio poblacional de cada conformero, realizándose una comparación de δ_C experimental en metanol-d₄ frente a δ_C calculado promedio. Como en el caso de la thelepamida, también se realizó el cálculo de δ_C scaled y se comparó con los desplazamientos experimentales (ver tablas 127-128 con sus correspondientes gráficas 49-50):

Tabla 127. Comparación de los desplazamientos de ^{13}C experimentales en metanol- d_4 frente a los calculados para el isómero *sin-cis* de **79**.

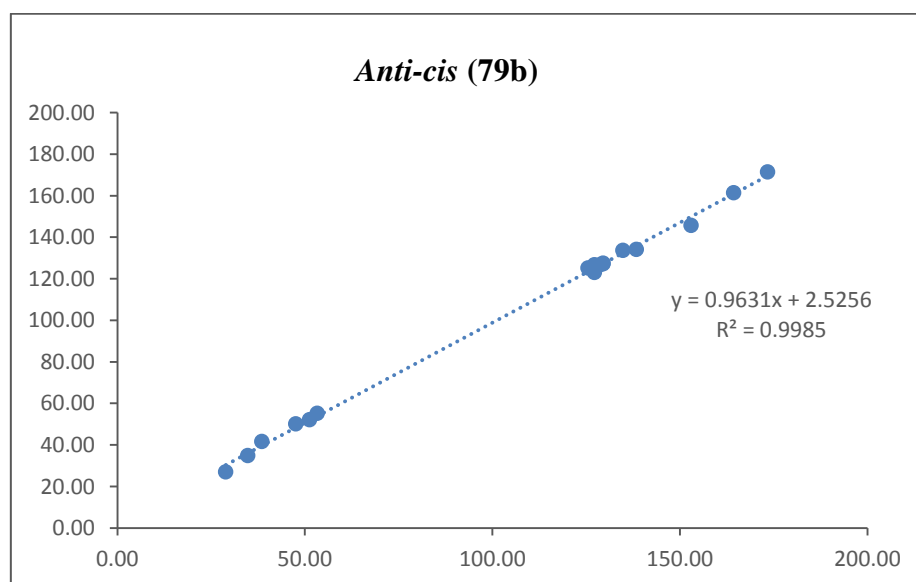
Número en la molécula	$\delta_{\text{C exp}}$ CD_3OD	$\delta_{\text{C calc}}$ promedio	$\Delta\delta_{\text{C calc}}$	$\delta_{\text{C scaled}}$	$\Delta\delta_{\text{C scaled}}$
1	173.49	171.07	2.01	2.42	175.43
2	38.60	41.61	2.97	3.01	40.54
3	47.64	50.17	2.55	2.53	49.49
4	28.91	31.60	1.85	2.69	25.48
5	53.30	50.89	1.93	2.41	54.72
6	51.26	58.17	0.84	6.91	51.48
7	34.80	37.58	0.01	2.78	33.52
8	125.52	122.99	0.36	2.53	127.34
9	134.88	134.67	1.26	0.21	136.12
10	138.43	134.88	4.37	3.55	136.58
11	127.23	121.98	4.19	5.25	125.13
12	129.57	127.31	2.32	2.26	129.51
13	128.52	126.76	2.01	1.76	128.74
14	129.57	127.64	2.14	1.93	129.69
15	127.23	127.75	0.57	0.52	128.89
16	153.01	144.35	7.30	8.66	148.67
17	164.39	161.86	2.99	2.53	164.96
		MAD	3.06	MAD	2.74



Gráfica 49. Recta de regresión para δ_{C} calculado vs δ_{C} experimental en metanol- d_4 para el isómero *sin-cis* de **79**.

Tabla 128. Comparación de los desplazamientos de ^{13}C experimentales en metanol- d_4 frente a los calculados para el isómero *anti-cis* de **79**.

Número en la molécula	$\delta_{\text{C exp}}$ CD_3OD	$\delta_{\text{C calc}}$ promedio	$\Delta\delta_{\text{C calc}}$	$\delta_{\text{C scaled}}$	$\Delta\delta_{\text{C scaled}}$
1	173.49	171.48	171.07	2.01	2.42
2	38.60	41.57	41.61	2.97	3.01
3	47.64	50.19	50.17	2.55	2.53
4	28.91	27.06	31.60	1.85	2.69
5	53.30	55.23	50.89	1.93	2.41
6	51.26	52.10	58.17	0.84	6.91
7	34.80	34.81	37.58	0.01	2.78
8	125.52	125.16	122.99	0.36	2.53
9	134.88	133.62	134.67	1.26	0.21
10	138.43	134.06	134.88	4.37	3.55
11	127.23	123.04	121.98	4.19	5.25
12	129.57	127.25	127.31	2.32	2.26
13	128.52	126.51	126.76	2.01	1.76
14	129.57	127.43	127.64	2.14	1.93
15	127.23	126.66	127.75	0.57	0.52
16	153.01	145.71	144.35	7.30	8.66
17	164.39	161.40	161.86	2.99	2.53
		MAD	2.33	MAD	1.53



Gráfica 50. Recta de regresión para δ_{C} calculado vs δ_{C} experimental en metanol- d_4 para el isómero *anti-cis* de **79**.

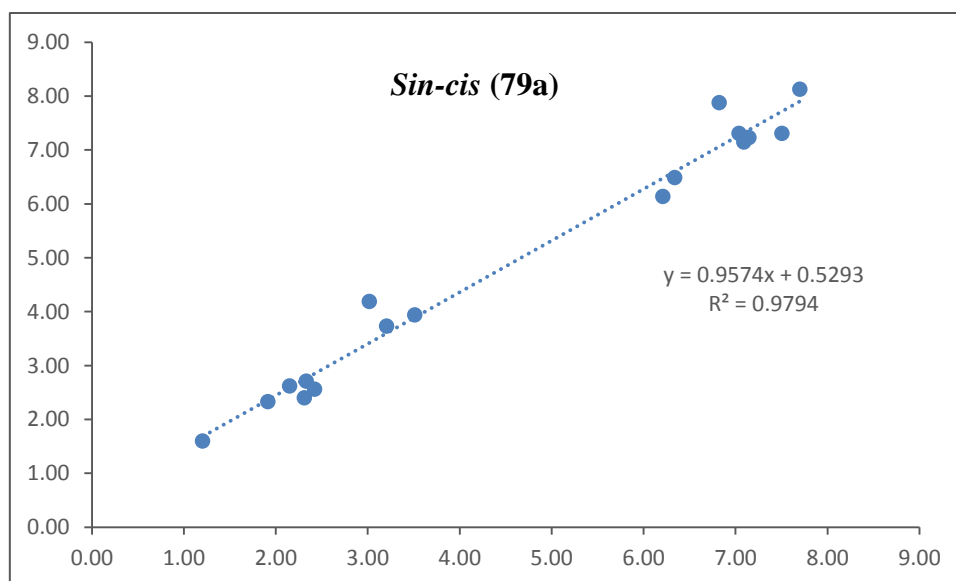
Como se puede observar en las tablas 127 y 128, la diferencia de desplazamiento promedio entre los valores experimentales ($\delta_{C \text{ exp}}$) y escalados ($\delta_{C \text{ scaled}}$) es menor para el isómero *anti-cis* (1.53) que para el isómero *sin-cis* (2.74). Para corroborar este resultado, se realizó una comparación de los desplazamientos de protón siguiendo el mismo procedimiento que en el caso de los desplazamientos de carbono.

- Comparación de los desplazamientos de RMN de 1H

En las tablas 129-132 se representan los resultados obtenidos para los desplazamientos de 1H y el cálculo de $\delta_{H \text{ scaled}}$ (ver gráficas 51-54) y su comparación con los valores experimentales tanto en metanol- d_4 como en acetonitrilo- d_3 , para *sin-cis* (**79a**) y *anti-cis* (**79b**):

Tabla 129. Comparación de los desplazamientos de 1H experimentales en metanol- d_4 frente a los calculados para el isómero *sin-cis* de **79**.

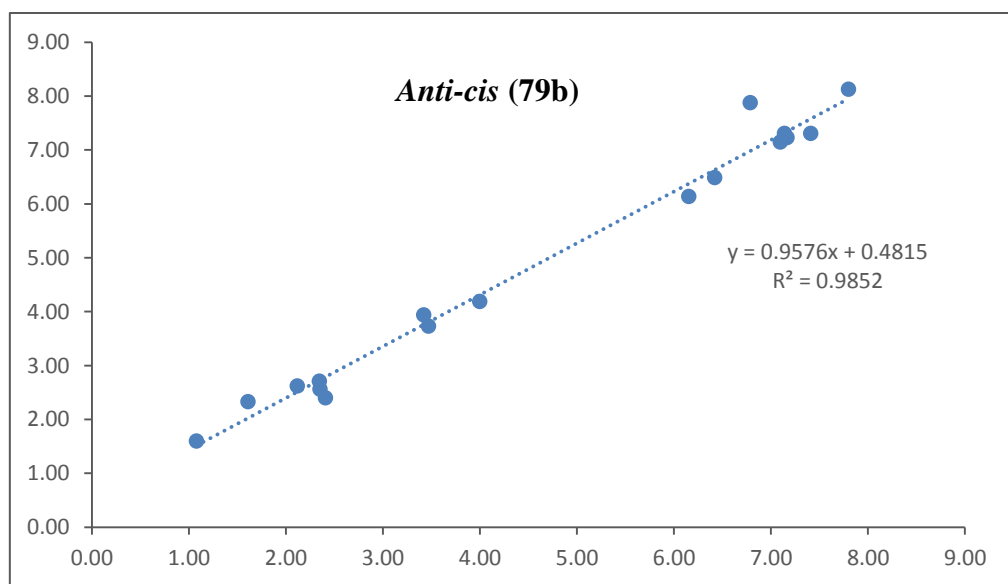
Número en la molécula	$\delta_{H \text{ exp}}$ CD ₃ OD	$\delta_{H \text{ calc}}$ promedio	$\Delta\delta_{H \text{ calc}}$	$\delta_{H \text{ scaled}}$	$\Delta\delta_{H \text{ scaled}}$
H2h	2.62	2.15	0.47	1.62	1.00
H2l	2.71	2.33	0.38	1.81	0.90
H3	3.94	3.51	0.43	3.05	0.89
H4ax	1.60	1.21	0.39	0.63	0.97
H4ec	2.33	1.91	0.42	1.37	0.96
H5	3.73	3.21	0.52	2.73	1.00
H6	4.19	3.02	1.17	2.53	1.66
H7h	2.40	2.31	0.09	1.79	0.61
H7l	2.56	2.42	0.14	1.90	0.66
H8	6.14	6.21	0.07	5.87	0.27
H9	6.49	6.34	0.15	6.01	0.48
H11	7.31	7.50	0.19	7.23	0.08
H12	7.23	7.13	0.10	6.84	0.39
H13	7.15	7.09	0.06	6.80	0.35
H14	7.23	7.15	0.08	6.85	0.38
H15	7.31	7.04	0.27	6.74	0.57
H16	7.88	6.82	1.06	6.51	1.37
H17	8.13	7.70	0.43	7.43	0.70
		MAD	0.357	MAD	0.737



Gráfica 51. Recta de regresión para δ_H calculado vs δ_H experimental en metanol- d_4 para el isómero *sin-cis* de **79**.

Tabla 130. Comparación de los desplazamientos de 1H experimentales en metanol- d_4 frente a los calculados para el isómero *anti-cis* de **79**.

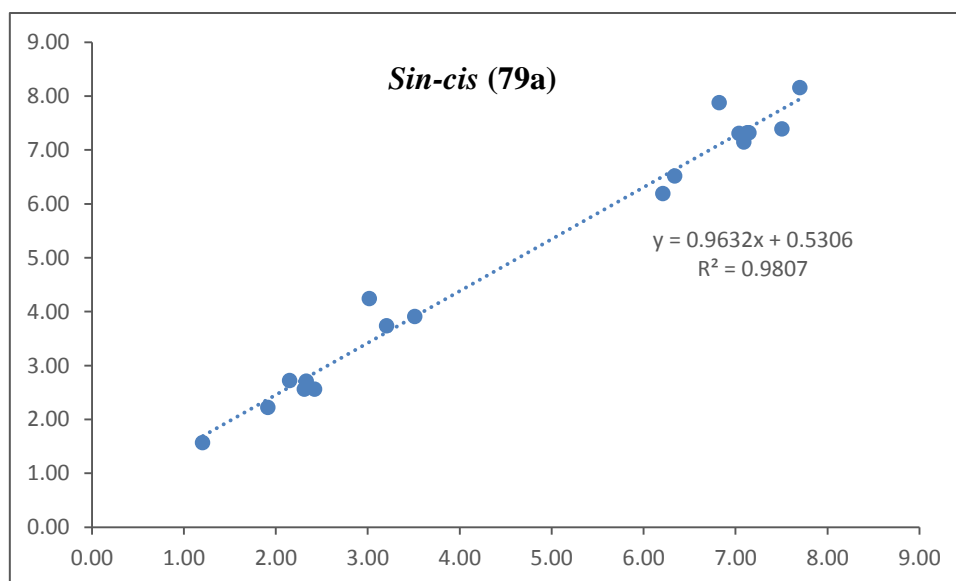
Número en la molécula	δ_H exp CD ₃ OD	δ_H calc promedio	$\Delta\delta_H$ calc	δ_H scaled	$\Delta\delta_H$ scaled
H2h	2.62	2.12	0.50	1.63	0.99
H2l	2.71	2.34	0.37	1.87	0.84
H3	3.94	3.42	0.52	3.02	0.92
H4ax	1.60	1.08	0.52	0.52	1.08
H4ec	2.33	1.61	0.72	1.08	1.25
H5	3.73	3.47	0.26	3.07	0.66
H6	4.19	4.00	0.19	3.64	0.55
H7h	2.40	2.41	0.01	1.94	0.46
H7l	2.56	2.35	0.21	1.88	0.68
H8	6.14	6.15	0.01	5.94	0.20
H9	6.49	6.42	0.07	6.22	0.27
H11	7.31	7.41	0.10	7.28	0.03
H12	7.23	7.17	0.06	7.02	0.21
H13	7.15	7.10	0.05	6.95	0.20
H14	7.23	7.15	0.08	7.01	0.22
H15	7.31	7.14	0.17	6.99	0.32
H16	7.88	6.79	1.09	6.62	1.26
H17	8.13	7.80	0.33	7.70	0.43
		MAD	0.292	MAD	0.588



Gráfica 52. Recta de regresión para δ_H calculado vs δ_H experimental en metanol- d_4 para el isómero *anti-cis* de **79**.

Tabla 131. Comparación de los desplazamientos de 1H experimentales en acetonitrilo- d_3 frente a los calculados para el isómero *sin-cis* de **79**.

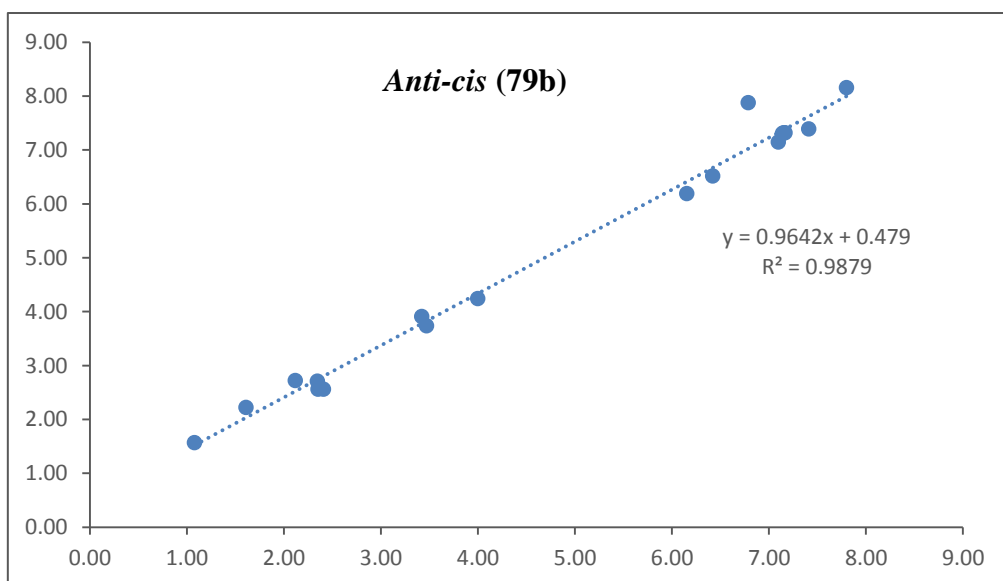
Número en la molécula	δ_H exp CD ₃ CN	δ_H calc promedio	$\Delta\delta_H$ calc	δ_H scaled	$\Delta\delta_H$ scaled
H2h	2.72	2.15	0.57	1.68	1.04
H2l	2.71	2.33	0.38	1.87	0.84
H3	3.91	3.51	0.40	3.10	0.81
H4ax	1.57	1.21	0.36	0.70	0.87
H4ec	2.22	1.91	0.31	1.44	0.78
H5	3.74	3.21	0.53	2.78	0.96
H6	4.24	3.02	1.22	2.58	1.66
H7h	2.56	2.31	0.25	1.85	0.71
H7l	2.56	2.42	0.14	1.96	0.60
H8	6.19	6.21	0.02	5.90	0.29
H9	6.52	6.34	0.18	6.03	0.49
H11	7.39	7.50	0.11	7.24	0.15
H12	7.32	7.13	0.19	6.85	0.47
H13	7.15	7.09	0.06	6.81	0.34
H14	7.32	7.15	0.17	6.87	0.45
H15	7.31	7.04	0.27	6.76	0.55
H16	7.88	6.82	1.06	6.53	1.35
H17	8.16	7.70	0.46	7.44	0.72
		MAD	0.372	MAD	0.727



Gráfica 53. Recta de regresión para δ_H calculado vs δ_H experimental en acetónitrilo- d_3 para el isómero *sin-cis* de **79**.

Tabla 132. Comparación de los desplazamientos de 1H experimentales en acetónitrilo- d_3 frente a los calculados para el isómero *anti-cis* de **79**.

Número en la molécula	δ_H exp CD ₃ CN	δ_H calc promedio	$\Delta\delta_H$ calc	δ_H scaled	$\Delta\delta_H$ scaled
H2h	2.72	2.12	0.60	1.69	1.03
H2l	2.71	2.34	0.37	1.93	0.78
H3	3.91	3.42	0.49	3.07	0.84
H4ax	1.57	1.08	0.49	0.59	0.98
H4ec	2.22	1.61	0.61	1.15	1.07
H5	3.74	3.47	0.27	3.12	0.62
H6	4.24	4.00	0.24	3.68	0.56
H7h	2.56	2.41	0.15	2.00	0.56
H7l	2.56	2.35	0.21	1.94	0.62
H8	6.19	6.15	0.04	5.96	0.23
H9	6.52	6.42	0.10	6.25	0.27
H11	7.39	7.41	0.02	7.29	0.10
H12	7.32	7.17	0.15	7.04	0.28
H13	7.15	7.10	0.05	6.96	0.19
H14	7.32	7.15	0.17	7.02	0.30
H15	7.31	7.14	0.17	7.01	0.30
H16	7.88	6.79	1.09	6.64	1.24
H17	8.16	7.80	0.36	7.71	0.45
		MAD	0.310	MAD	0.578



Gráfica 54. Recta de regresión para δ_H calculado vs δ_H experimental en acetónitrilo- d_3 para el isómero *anti-cis* de **79**.

Como se puede observar en las tablas 129-130 y 131-132, para el isómero *anti-cis* (**79b**) la diferencia con los valores experimentales es menor que en el caso del *sin-cis* (**79a**) (0.588 frente a 0.737 en metanol y 0.578 frente a 0.727 en acetónitrilo). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en la comparación de los desplazamientos de carbono, y *parece confirmar la configuración anti-cis en 79*.

- *Comparación de los desplazamientos de RMN mediante la aplicación JAVA de Goodman y col.*

Como en el caso de la thelepamida, se empleó la aplicación JAVA desarrollada por Goodman y col.¹⁶⁷ para calcular la probabilidad DP4 para los desplazamientos de ^{13}C y de ^1H en metanol- d_4 y de ^1H en acetónitrilo- d_3 para la theonellapirimidina.

Se realizó el cálculo de la probabilidad DP4 para los desplazamientos de ^{13}C y de ^1H de **79** en metanol- d_4 de forma conjunta (ver figura 204):

Please select version of database to use:

DP4-original
DP4-database2

Select probability distribution:

☒ t distribution (recommended)
☐ normal distribution

¹³C Calc:

C1,C2,C3,C4,C5,C6,C7,C8,C9,C10,C11,C12,C13, 175.80,38.91,47.97,28.33,48.72,56.42,34.66,124.9, 175.43,40.54,49.49,25.48,54.72,51.48,33.52,127.3

¹H Calc:

H2h,H2l,H3,H4h,H4l,H5,H6,H7h,H7l,H8,H9,H11,H1, 1.62,1.81,3.05,0.63,1.37,2.73,2.53,1.79,1.90,5.87,6, 1.63,1.87,3.02,0.52,1.08,3.07,3.64,1.94,1.88,5.94,6

¹³C Expt:

173.49(C1), 38.60(C2), 47.64(C3), 28.91(C4), 53.3

¹H Expt:

2.62(H2h), 2.71(H2l), 3.94(H3), 1.60(H4h), 2.33(H4

Read Data Show Assignments Calculate Clear

This calculation will use the DP4-database2 version of the database and the t distribution. (To change these options select the desired database and distribution from the menus at the top of the applet and then click Calculate).

Results of DP4 using both carbon and proton data:
 Isomer 1: 0,0%
 Isomer 2: 100,0%

Results of DP4 using the carbon data only:
 Isomer 1: 1,3%
 Isomer 2: 98,7%

Results of DP4 using the proton data only:
 Isomer 1: 0,4%
 Isomer 2: 99,6%

(c) Jonathan M Goodman and Steven G Smith

Figura 204. Probabilidad DP4 para los desplazamientos de ¹³C y ¹H en metanol-d₄. Isomer 1: *sin-cis*, isomer 2: *anti-cis*.

Y de forma análoga se realizó el cálculo de la probabilidad DP4 para los desplazamientos de ¹H de **79** en acetonitrilo-d₃ (ver figura 205):

Please select version of database to use:

DP4-original
DP4-database2

Select probability distribution:

☒ t distribution (recommended)
☐ normal distribution

13C Calc:

1H Calc:

H2h,H2l,H3,H4h,H4l,H5,H6,H7h,H7l,H8,H9,H11,H'
1.68,1.87,3.10,0.70,1.44,2.78,2.58,1.85,1.96,5.90,6
1.69,1.93,3.07,0.59,1.15,3.12,3.68,2.00,1.94,5.96,6

13C Expt:

1H Expt:

2.72(H2h), 2.71(H2l), 3.91(H3), 1.57(H4h), 2.22(H4l)

Read Data Show Assignments Calculate Clear

This calculation will use the DP4-database2 version of the database and the t distribution.
(To change these options select the desired database and distribution from the menus at the top of the applet and then click Calculate).

Results of DP4 using the proton data only:
Isomer 1: 0,0%
Isomer 2: 100,0%

(c) Jonathan M Goodman and Steven G Smith

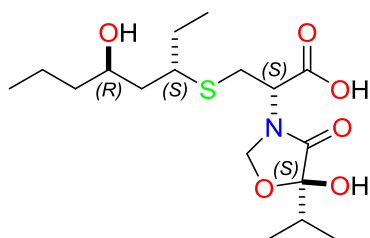
Figura 205. Probabilidad DP4 para los desplazamientos de ^1H en acetonitrilo- d_3 . Isomer 1: *sin-cis*, isomer 2: *anti-cis*.

Como se puede observar en las figuras 204 y 205, independientemente del disolvente y de los desplazamientos que se tengan en cuenta (^{13}C , ^1H o una combinación de ambos), en todos los casos se obtiene una probabilidad mucho mayor de que el isómero presente en el producto natural sea el isómero *anti-cis* frente al *sin-cis*, lo que concuerda con los resultados obtenidos en la búsqueda conformacional con MACROMODEL.

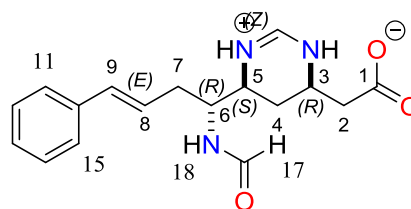
5.3. Conclusiones de este capítulo

Se han realizado el estudio de dos nuevos productos naturales aislados de organismos marinos, a los que se denominó thelepamida y la theonellapirimidina. En ambos casos, la estructura plana se determinó mediante espectrometría de masas y métodos espectroscópicos de RMN, mientras que la estereoquímica relativa se obtuvo mediante una combinación de varias estrategias, como son: métodos espectroscópicos de RMN, análisis configuracional basado en las constantes de acoplamiento (metodología de Murata) y cálculos DFT, tanto para modelización molecular como para la obtención de los desplazamientos teóricos de ^1H y ^{13}C .

La estructura final propuesta para thelepamida (**74**) contiene un anillo de oxazolidinona del que no existe precedente en la química de productos naturales, mientras que en la theonellapirimidina (**79**) destaca la presencia de un anillo de 1,4,5,6-tetrahidropirimidina cuyo único precedente se encuentra en las manzacidinas A-C⁶³ (ver figura 206):



thelepamida (**74**)



theonellapirimidina (**79**)

Figura 206. Estructuras finales propuestas para thelepamida (**74**) y theonellapirimidina (**79**).

PARTE EXPERIMENTAL

Metodología General

Todas aquellas reacciones que requieren condiciones anhidras se realizaron bajo atmósfera de argón desoxigenado seco (Argon C-50) con agitación magnética y a temperatura ambiente, salvo que se indique lo contrario. El material de vidrio empleado en las operaciones que exigieron condiciones anhidras se secó por calentamiento a 120°C durante 12 h. Las transferencias de los disolventes anhidros se efectuaron utilizando jeringas o cánulas que se secaron previamente y que se guardaron en un desecador con KOH.

Las reacciones a baja temperatura se llevaron a cabo en baño de agua/hielo para alcanzar 0°C o empleando un baño de metanol con una sonda de refrigeración Cryocool-Immersion Cooler CC-100 II de Neslab, para alcanzar temperaturas más bajas (hasta -78°C).

Los disolventes utilizados se purificaron y secaron según los procedimientos descritos en la bibliografía,¹¹⁰ y se destilaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a reflujo en atmósfera de argón sobre un agente desecante adecuado. Los agentes desecantes utilizados fueron: Na/benzofenona para tetrahidrofurano, el éter y 1,4-dioxano; CaH₂ para diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, acetonitrilo y tolueno; Mg/I₂ para metanol y etanol. La dimetilformamida, el metanol y la piridina se utilizaron en grado anhidro comercial. El cloruro de tosilo se recrystalizó en agua previamente a su utilización. El resto de reactivos y disolventes son comerciales y se emplearon sin purificación previa.

Para la cromatografía en capa fina (TLC) se emplearon cromatoplasmas de gel de sílice 60 F254 de Merck. Se visualizaron bajo luz UV ($\lambda=254$ nm, para compuestos que contengan grupos cromóforos) o por revelado al calor, tras la inmersión de la capa fina en una disolución de ácido fosfomolibdico [6.05 g de H₃Mo₁₂O₄₀P.H₂O en metanol (100 mL, 95%)] , de *p*-anisaldehído [(4.2 mL) en una mezcla de ácido acético (3.75 mL, conc.), etanol (338 mL, 95%) y ácido sulfúrico (12.5 mL, conc.)], de molibdato cérico amónico [(75 g de molibdato de amonio tetrahidratado, 2.5 g de sulfato de cerio en ácido sulfúrico al 10% (500 ml)], o de ninhidrina [(100 mg de ninhidrina y n-butanol (5 ml) en etanol (45 ml)].¹¹¹

La cromatografía en columna se realizó en columna de vidrio, según las indicaciones de Still,¹¹² utilizando como fase estacionaria gel de sílice Merck 60 (230–400 mesh) y como fase móvil disolventes de Merck para cromatografía.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se realizaron en los *Servicios de Apoyo á Investigación* de la Universidad de A Coruña (SAI) y se registraron en los espectrómetros Bruker Avance 300 (300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C) y Bruker Avance 500 (500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C) con criosonda dual ¹H/¹³C y sonda

110. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. "Purification of Laboratory Chemicals". Ed. Pergamon Press, Oxford, **1988**.

111. (a) Harwood, L.M.; Moody, C.J.; Percy, J.M. "Experimental Organic Chemistry", Ed. Blackwell Science, Oxford: **1999**. (b) Martínez Grau, M.A.; Csáky, A.G. "Técnicas experimentales en Química Orgánica". Ed. Síntesis, Madrid, **2001**, p. 168-187.

112. Still, W.C.; Hahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

banda ancha BBI. Los disolventes deuterados utilizados fueron los siguientes: CDCl_3 (99.96%), CD_3OD (99.95%), CD_2Cl_2 (99.9%), $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (99.80%), CD_3CN (99.80%) y C_6D_6 (99.6%).¹¹³

Los desplazamientos químicos fueron determinados en la escala δ en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento en hercios (Hz). Las multiplicidades de las señales de ^{13}C (en los casos que fuese necesario) fueron determinadas mediante experimentos DEPT-135.

Los experimentos HETLOC y HECADe, salvo que se indique lo contrario, se adquirieron con 32 scans con 256 incrementos usando un tiempo de mezcla de 40-75 ms y 8K puntos en F2 y F1.

Los experimentos *J*-HMBC se adquirieron con 16 scans con 100 ó 200 incrementos y 2K puntos en F2.

Los experimentos a temperatura variable fueron realizados mediante el módulo VT del espectrómetro Bruker Avance 500.

Los espectros de masas de ionización electrónica (IE) se obtuvieron a 70 eV. Los espectros de masas electrospray (ESI) fueron realizados en un equipo Q-Star Elite de Applied Biosystems.

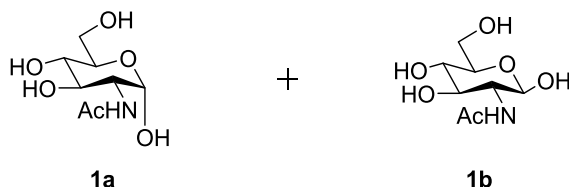
Para el experimento de rayos X del compuesto **14** se usó un difractómetro Bruker X8 APEX con tubo de molibdeno.

Las separaciones mediante cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) se realizaron empleando disolventes de calidad HPLC de Merck, VWR y Panreac. Se utilizaron los siguientes equipos:

- Modo analítico fase reversa: cromatógrafo Hewlett Packard serie 1200 equipado con un loop de 200 μL , un detector de diodo array (modelo G1315D) y una columna Hypersil® Elite C-18 (150 mm x 4.6 mm, 5 μm).

- Modo semipreparativo fase reversa: cromatógrafo Hewlett Packard serie 1200 con un loop de 1 mL y un detector de longitud de onda variable (modelo G1314D) y una columna Waters® Atlantis C18 (10 x 100 mm, 5 μm).

113. Gottlieb H.E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.



Para el isómero alfa (**1a**):

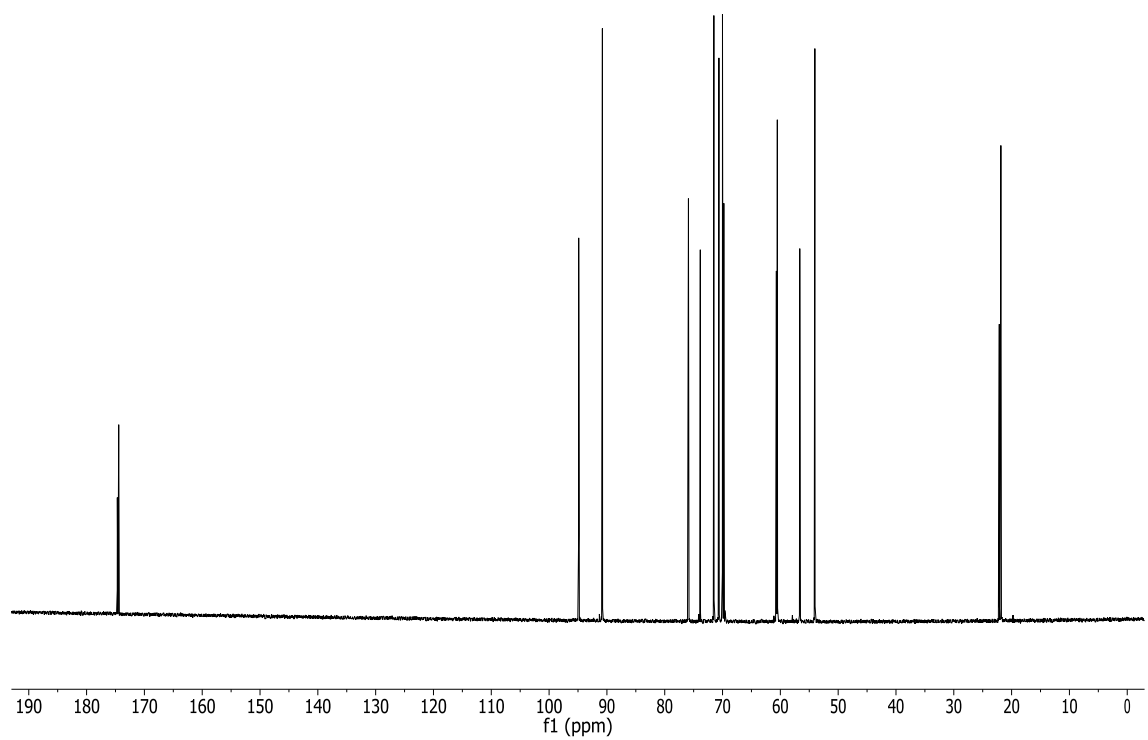
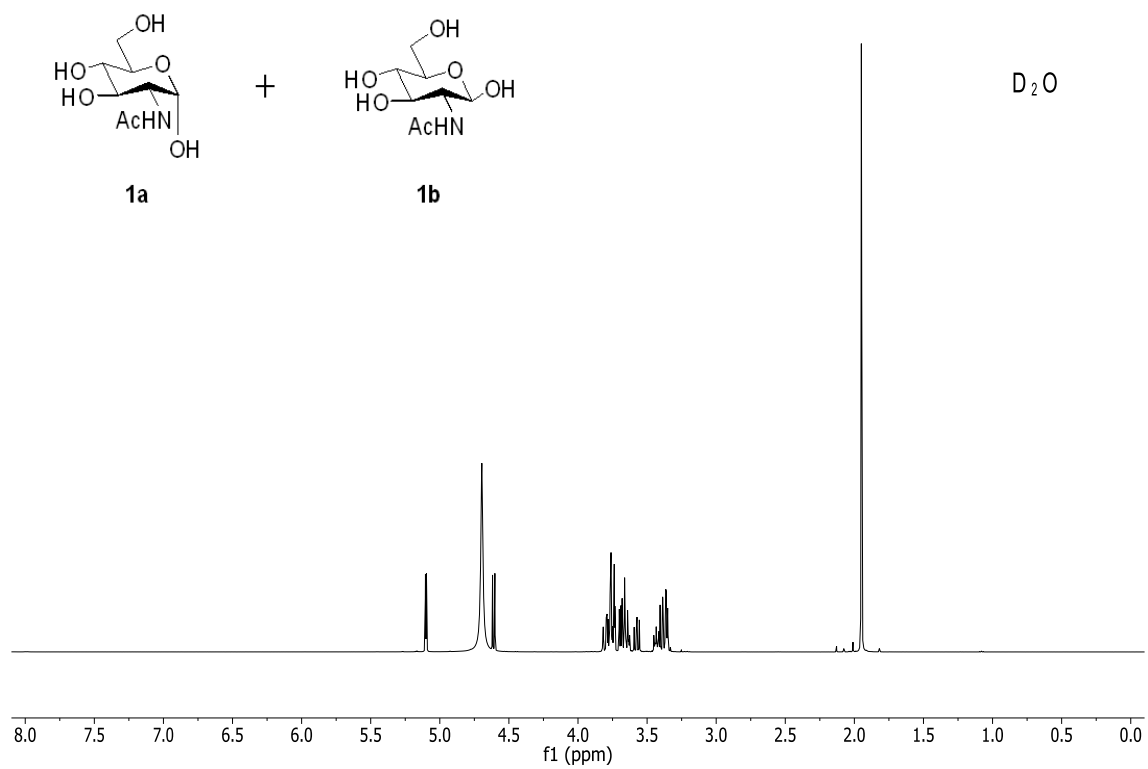
RMN-¹H (500 MHz, D₂O, δ_H ppm): 5.10 (1H, d, 3.5 Hz, H1); 3.76 (1H, m, H2); 3.76 (1H, m, H5); 3.69 (1H, m, H6l); 3.67 (1H, m, H3); 3.64 (1H, m, H6h); 3.39 (1H, m, H4); 1.87 (3H, s, NHCOCH₃).

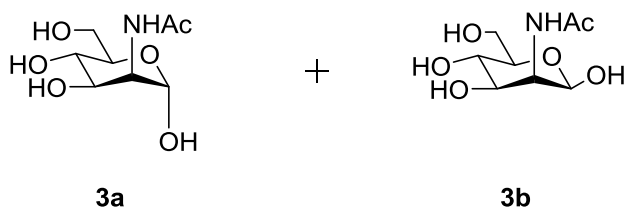
RMN-¹³C (125 MHz, D₂O, δ_C ppm): 174.7 ó 174.4 (NHCOCH₃); 90.8 (C1); 71.5 (C5); 70.6 (C3); 70.0 (C4); 60.7 (C6); 54.0 (C2); 22.1 ó 21.9 (NHCOCH₃).

Para el isómero beta (**1b**):

RMN-¹H (500 MHz, D₂O, δ_H ppm): 4.61 (1H, d, 8.4 Hz, H1); 3.80 (1H, m, H6l); 3.74 (1H, m, H6h); 3.57 (1H, dd, 8.4 y 10.2 Hz, H2); 3.43 (1H, t, 10.2 Hz, H3); 3.37 (1H, m, H5); 3.35 (1H, m, H4); 1.87 (3H, s, NHCOCH₃).

RMN-¹³C (125 MHz, D₂O, δ_C ppm): 174.7 ó 174.4 (NHCOCH₃); 94.9 (C1); 75.9 (C5); 73.9 (C3); 69.8 (C4); 60.5 (C6); 56.6 (C2); 22.1 ó 21.9 (NHCOCH₃).



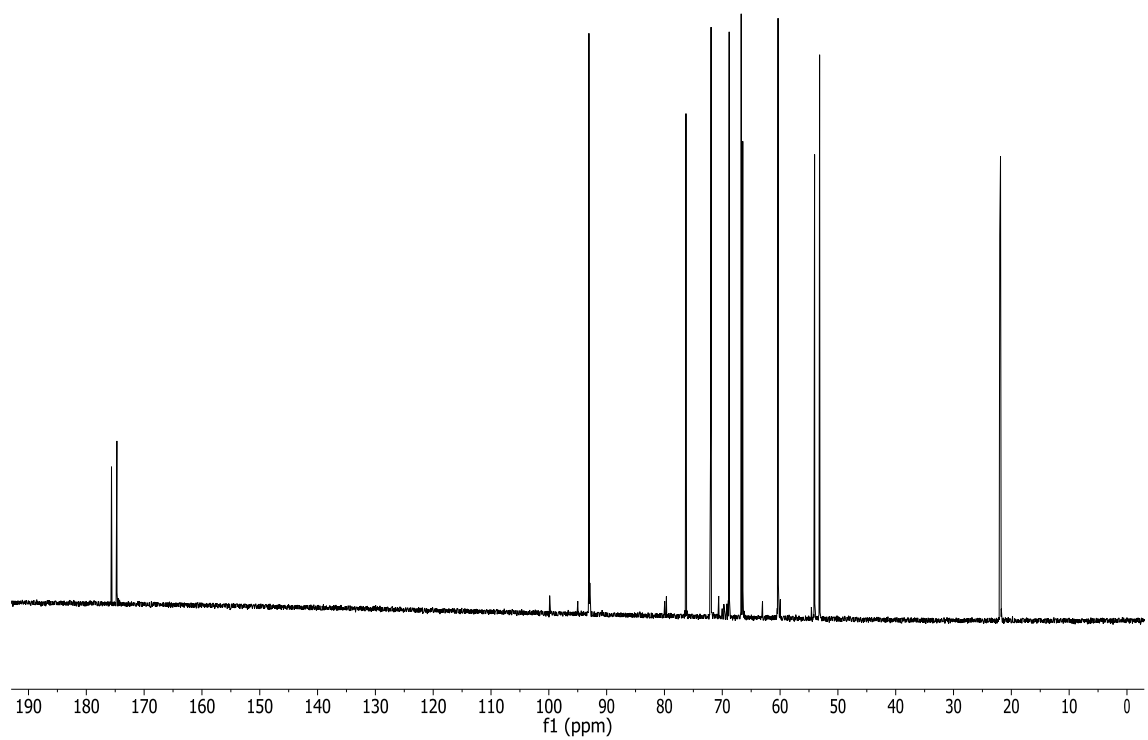
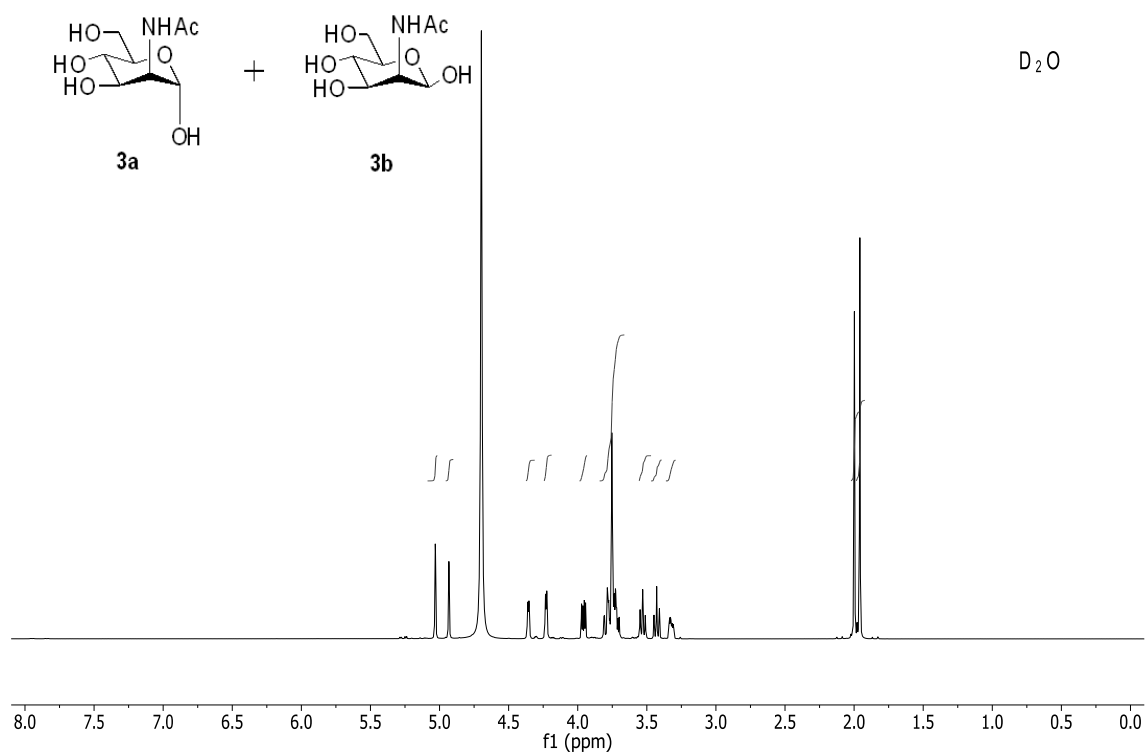


RMN-¹H (500 MHz, D₂O, δ_H ppm): 5.03 (1H, s, H1); 4.23 (1H, d, 4.9 Hz, H2); 3.96 (1H, dd, 4.8 y 9.8 Hz, H3); 3.75 (3H, m, H5, H6l y H6h); 3.53 (1H, t, 9.8 Hz, H4); 2.00 ó 1.96 (3H, s, NHCOCH₃).

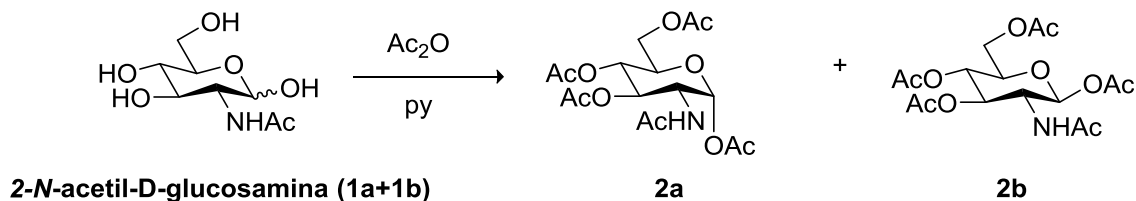
RMN-¹³C (125 MHz, D₂O, δ_C ppm): 175.6 ó 174.7 (NHCOCH₃); 93.1 (C1); 72.0 (C5); 68.8 (C3); 66.7 (C4); 60.3 (C6); 53.2 (C2); 22.0 ó 21.9 (NHCOCH₃).

RMN-¹H (500 MHz, D₂O, δ_H ppm): 4.93 (1H, s, H1); 4.36 (1H, d, 3.6 Hz, H2); 3.75 (3H, m, H3, H6l y H6h); 3.43 (1H, t, 9.8 Hz, H4); 3.33 (1H, ddd, 2.2, 5.0 y 9.8 Hz, H5) 2.00 ó 1.96 (3H, s, NHCOCH₃).

RMN-¹³C (125 MHz, D₂O, δ_C ppm): 175.6 ó 174.7 (NHCOCH₃); 92.9 (C1); 76.3 (C5); 71.9 (C3); 66.5 (C4); 60.3 (C6); 54.0 (C2); 22.0 ó 21.9 (NHCOCH₃).



Tetraacetato de 2-*N*-acetil- α -D-glucosamina + Tetraacetato de 2-*N*-acetil- β -D-glucosamina (2a+ 2b)



Se disolvió 2-*N*-acetil-D-glucosamina en una mezcla 1:1 de anhídrido acético y piridina. Se dejó a temperatura ambiente 48 horas.

Transcurrido ese tiempo, se evaporó el disolvente, obteniéndose 232 mg de tetraacetato de 2-*N*-acetil-D-glucosamina (**2a**+ **2b**) como un aceite transparente. Se purificó por HPLC en fase reversa (columna elite C18, fase móvil gradiente CH₃CN/H₂O 20:80 a 100:0 en 80 minutos). La fracción que contiene a **2a** se eluyó a 37 min (un pico característico en el espectro de UV a $\lambda = 210$ nm). El compuesto **2b** no se consiguió aislar puro por HPLC.

Para el anómero alfa (**2a**):

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 6.18 (1H, d, 3.7 Hz, H1); 5.59 (1H, t, 9.0 Hz, NH); 5.25 (1H, dd, 9.5 y 10.5 Hz, H3); 5.22 (1H, dd, 9.5 y 9.8 Hz, H4); 4.50 (1H, ddd, 3.7, 9.0 y 10.5 Hz, H2); 4.26 (1H, dd, 4.1 y 12.5 Hz, H6l); 4.08 (1H, dd, 2.8 y 12.5 Hz, H6h); 4.01 (1H, ddd, 2.8, 4.1 y 9.8 Hz, H5); 2.21 (3H, s, OCOCH₃); 2.10 (3H, s, OCOCH₃); 2.07 (3H, s, OCOCH₃); 2.06 (3H, s, OCOCH₃); 1.95 (3H, s, NHCOCH₃).

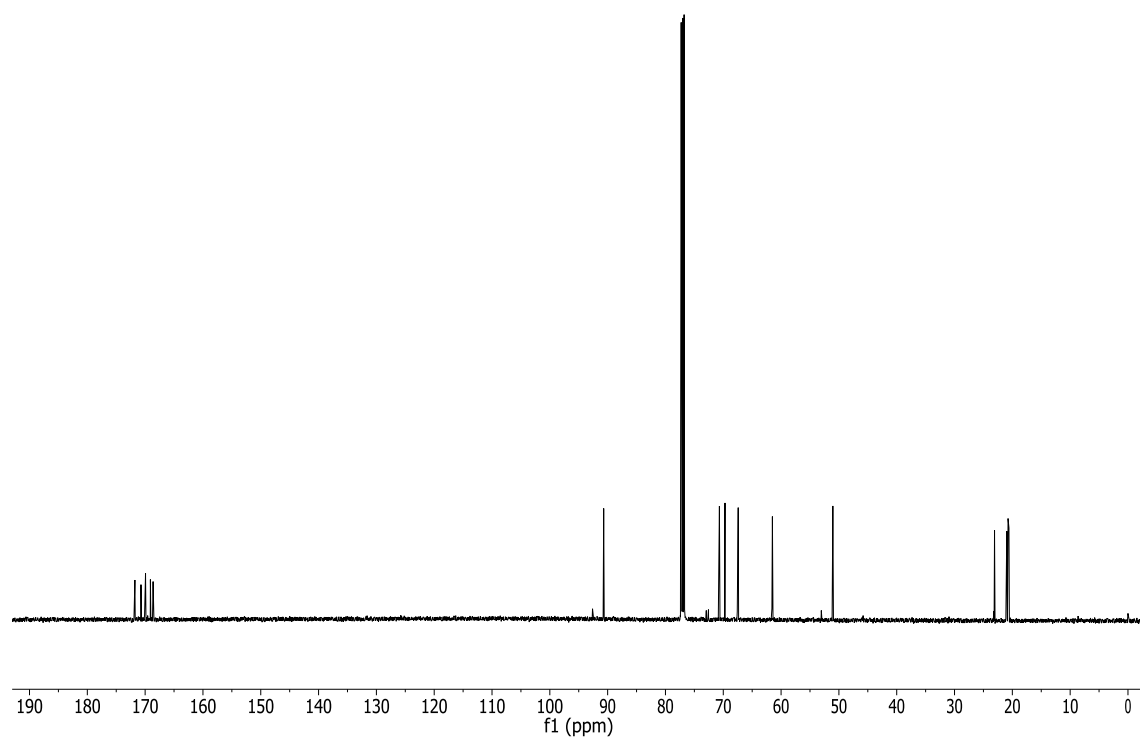
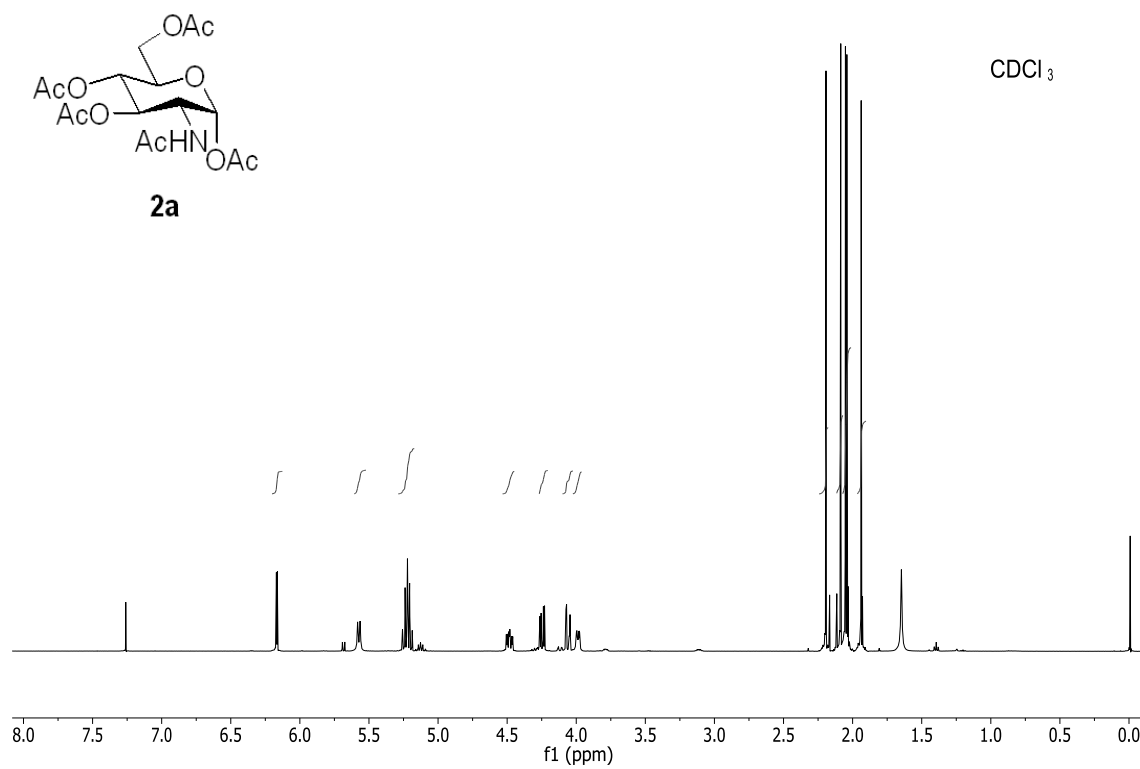
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 171.8, 170.7, 169.9, 169.1, (OCOCH₃); 168.6 (NHCOCH₃); 90.7 (C1); 70.7 (C3); 69.7 (C5); 67.4 (C4); 61.5 (C6); 51.0 (C2); 23.1, 21.0, 20.7, 20.7 (OCOCH₃), 20.6 (NHCOCH₃).

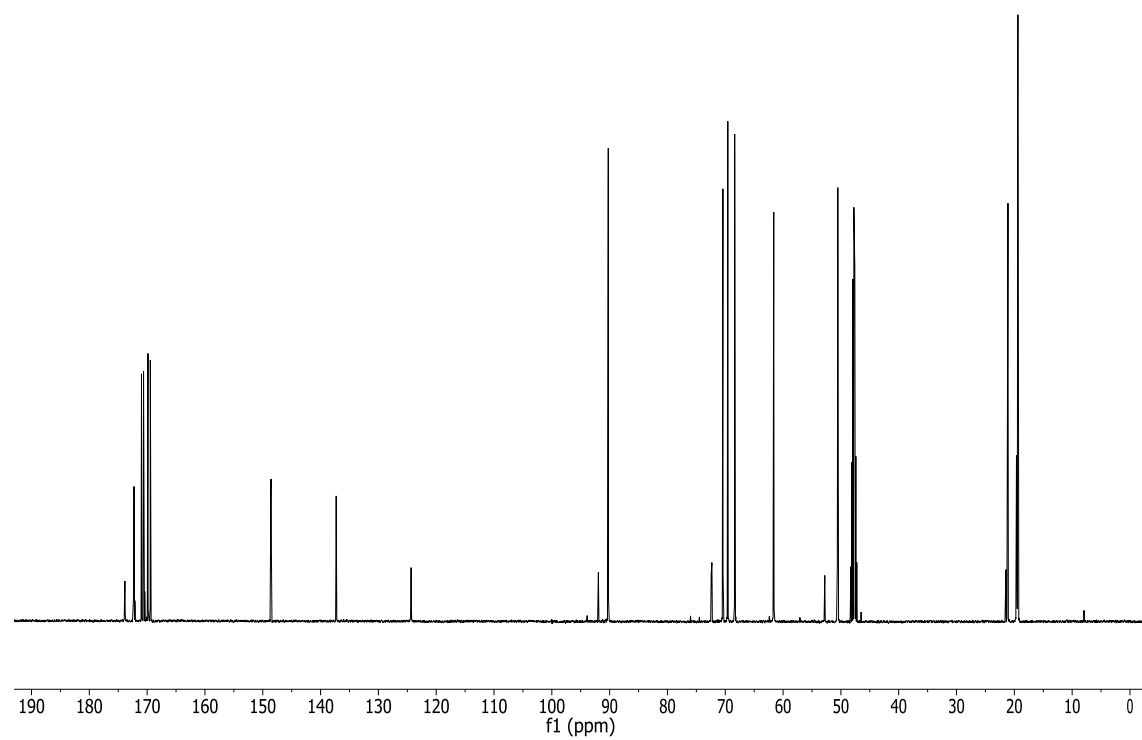
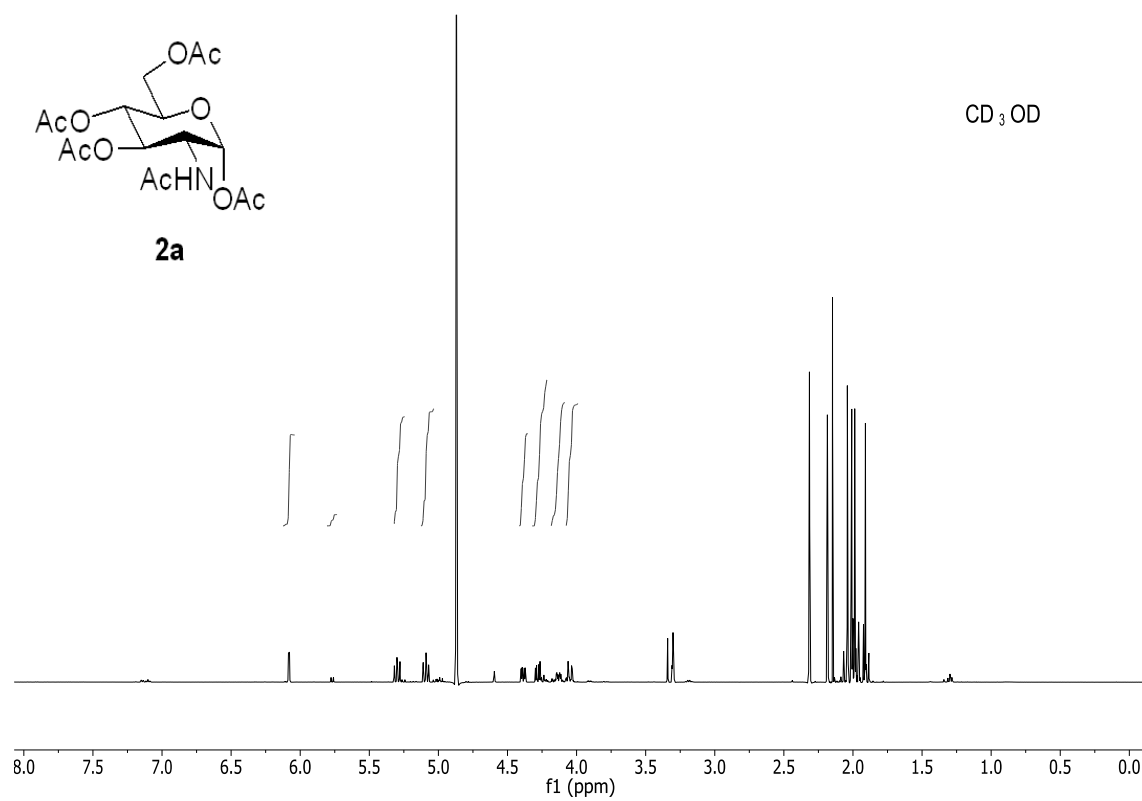
RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD, δ_H ppm): 6.10 (1H, d, 3.7 Hz, H1); 5.79 (1H, t, 8.9 Hz, NH); 5.32 (1H, dd, 9.6 y 11.0 Hz, H3); 5.11 (1H, t, 9.6 Hz, H4); 4.41 (1H, dd, 3.7 y 11.0 Hz, H2); 4.30 (1H, dd, 3.9 y 12.3 Hz, H6l); 4.15 (1H, ddd, 2.4, 3.9 y 10.1 Hz, H5); 4.07 (1H, dd, 2.3 y 12.3 Hz, H6h); 2.33 (3H, s, OCOCH₃); 2.20 (3H, s, OCOCH₃); 2.10 (3H, s, OCOCH₃); 2.06 (3H, s, OCOCH₃); 1.93 (3H, s, NHCOCH₃).

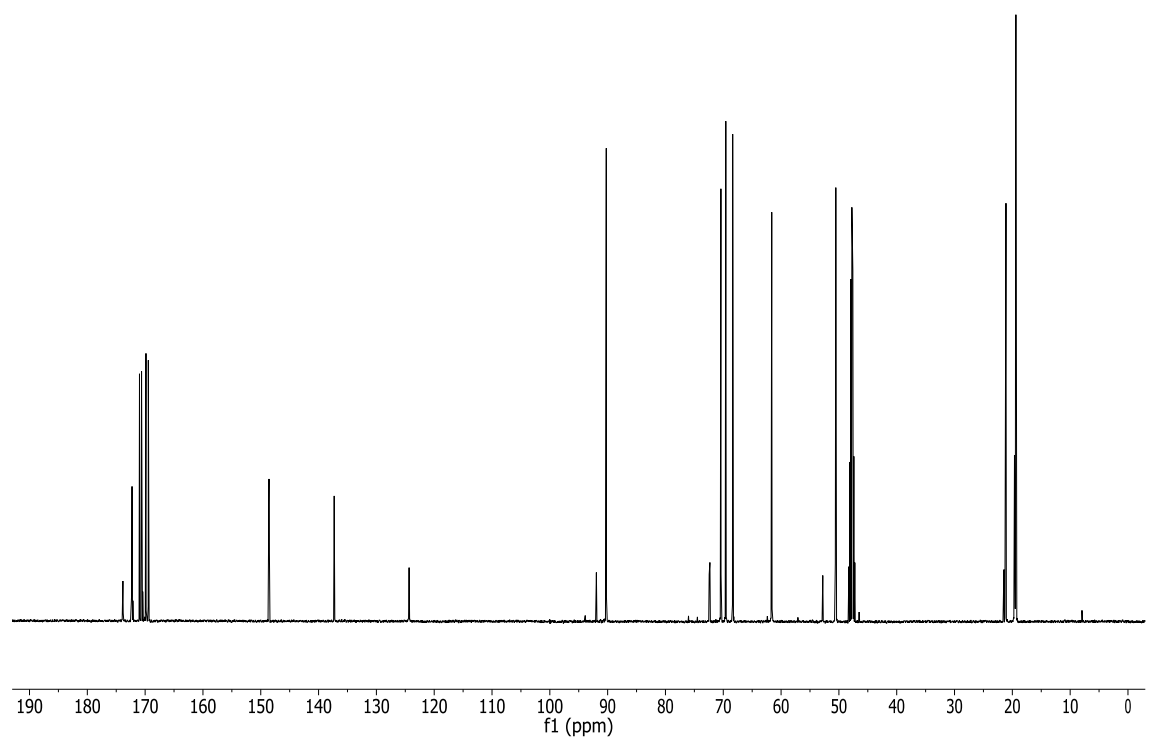
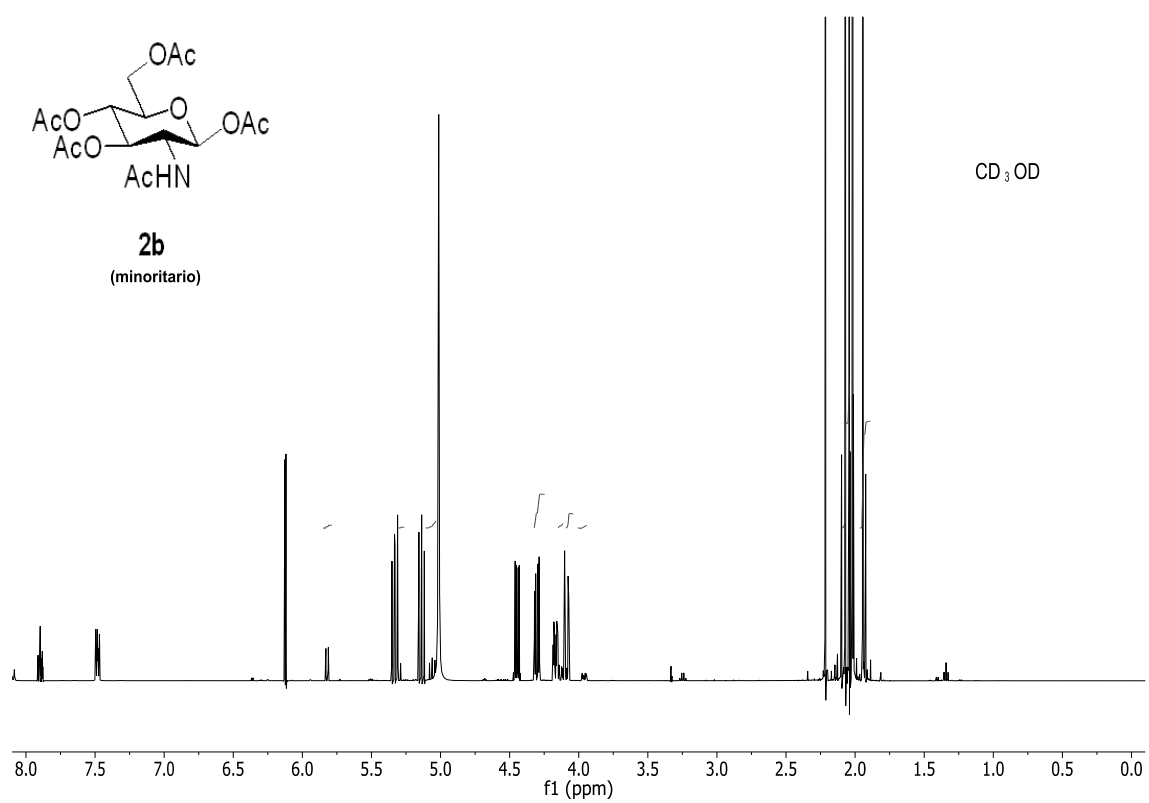
RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD, δ_C ppm): 172.3, 170.9, 170.6, 169.8 (OCOCH₃); 169.4 (NHCOCH₃); 90.2 (C1); 70.4 (C3); 69.6 (C5); 68.4 (C4); 61.6 (C6); 50.5 (C2); 21.1 (NHCOCH₃); 19.5, 19.4 (3) (OCOCH₃).

Para el anómero beta (**2b**):

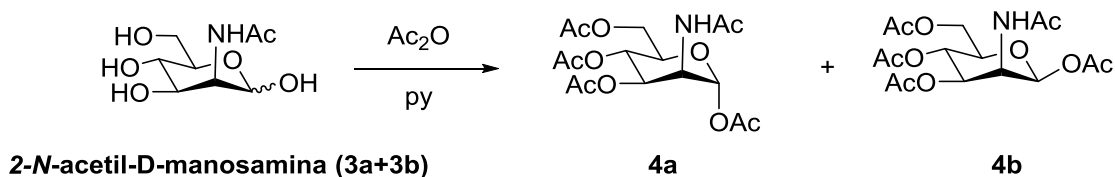
RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD, δ_H ppm): 5.82 (1H, d, 8.9 Hz, H1); 5.14 (1H, m, H3); 5.06 (1H, t, 10.1 Hz, H4); 4.30 (1H, m, H6l); 4.13 (1H, dd, 8.9 y 10.6 Hz, H2); 4.05 (1H, m, H6h); 3.96 (1H, ddd, 2.3, 4.5 y 10.1 Hz, H5); 2.21 (3H, s, OCOCH₃); 2.10 (3H, s, OCOCH₃); 2.04 (3H, s, OCOCH₃); 2.01 (3H, s, OCOCH₃); 1.92 (3H, s, NHCOCH₃).
RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD, δ_C ppm): 172.3, 170.9, 170.4, 169.9 (OCOCH₃); 169.3 (NHCOCH₃); 91.9 (C1); 72.4 (C3); 72.3 (C5); 68.4 (C4); 61.6 (C6); 52.7 (C2); 21.4 (NHCOCH₃); 19.6, 19.4 (2), 19.3 (OCOCH₃).







Tetraacetato de 2-*N*-acetil- α -D-manosamina + Tetraacetato de 2-*N*-acetil- β -D-manosamina (4a + 4b)



Se disolvió 2-*N*-acetil-D-manosamina en una mezcla 1:1 de anhídrido acético y piridina. Se dejó a temperatura ambiente 24 horas.

Transcurrido ese tiempo, se evaporó el disolvente, obteniéndose 190 mg de tetraacetato de 2-*N*-acetil-D-manosamina (**4a** + **4b**) como un aceite transparente que se transformó en un sólido blanco. Se purificó por HPLC en fase reversa (columna elite C18, fase móvil gradiente CH₃CN/H₂O 10:90 a 50:50 en 40 minutos). La fracción que contiene a **4a** se eluyó a 22 min (un pico característico en el espectro de UV a λ =210nm). El compuesto **4b** no se consiguió aislar puro por HPLC.

Para el anómero alfa (**4a**):

RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD, δ_H ppm): 6.10 (1H, d, 4.5 Hz, H1); 5.31 (1H, dd, 4.5 y 10.2 Hz, H3); 5.11 (1H, dd, 10.2 y 11 Hz, H4); 4.41 (1H, dd, 4.5 y 10.2 Hz, H2); 4.31 (1H, dd, 3.9 y 12.4 Hz, H6l); 4.15 (1H, ddd, 2.3, 3.9 y 11 Hz, H5); 4.07 (1H, dd, 2.3 y 12.4 Hz, H6h); 2.21 (3H, s, OCOCH₃); 2.07 (3H, s, OCOCH₃); 2.04 (3H, s, OCOCH₃); 2.01 (3H, s, OCOCH₃); 1.94 (3H, s, NHCOCH₃).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD, δ_C ppm): 172.9, 171.0, 170.2, 170.1 (OCOCH₃); 168.8 (NHCOCH₃); 90.8 (C1); 73.1 (C3); 71.1 (C5); 65.9 (C4); 62.5 (C6); 49.3 (C2); 21.1 (NHCOCH₃); 19.4 (4) (OCOCH₃).

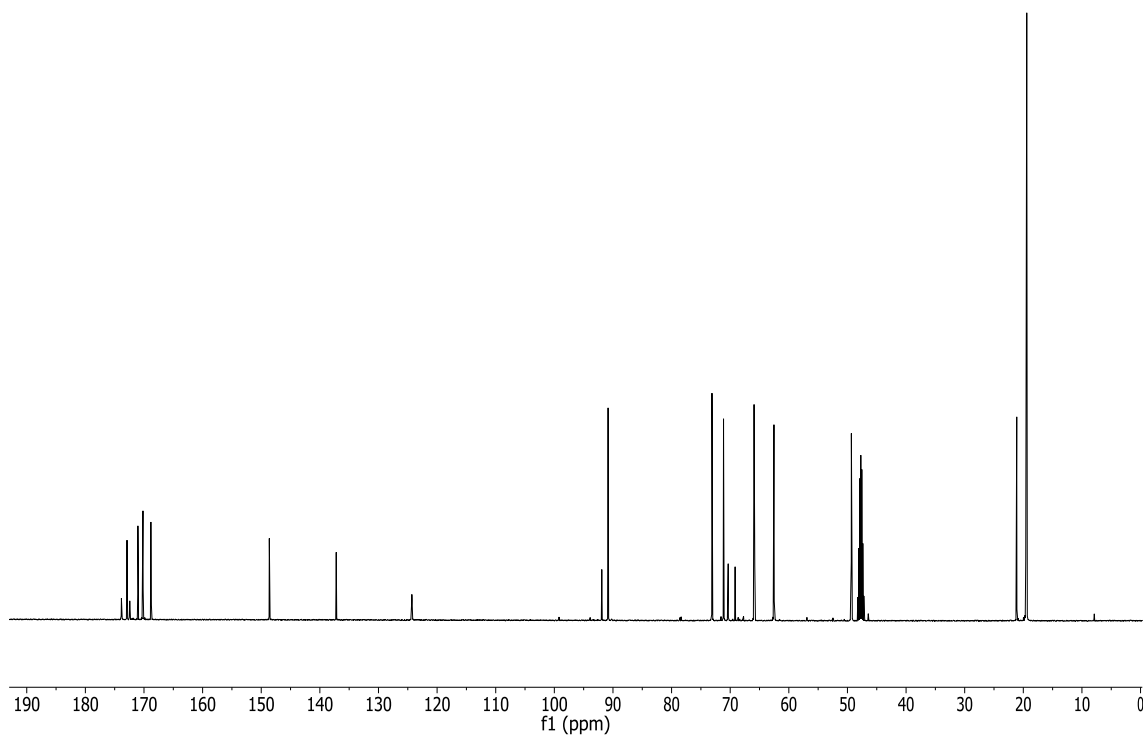
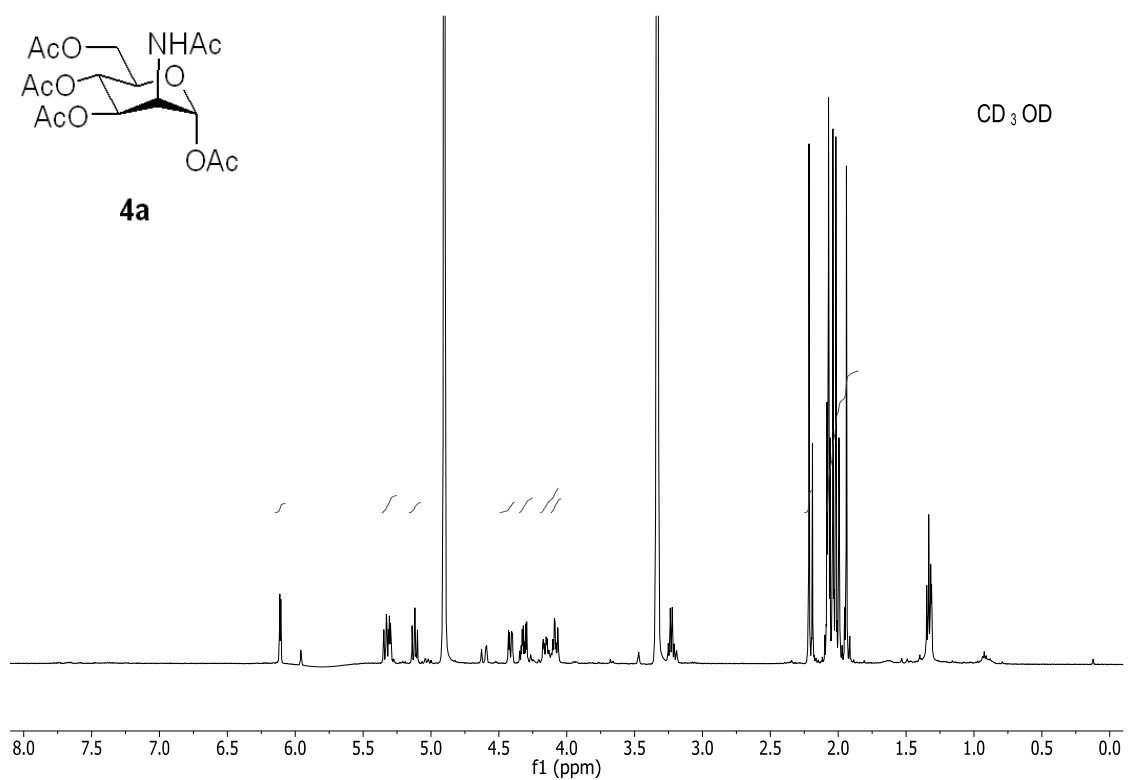
Para el anómero beta (**4b**):

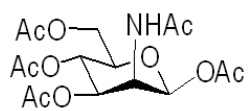
RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD, δ_H ppm): 5.97 (1H, d, 1.6 Hz, H1); 5.30 (1H, dd, 4.5 y 10.1 Hz, H3); 5.24 (1H, t, 10.1 Hz, H4); 4.59 (1H, dd, 1.6 y 4.5 Hz, H2); 4.29 (1H, m, H6l); 4.09 (1H, m, H6h); 4.05 (1H, ddd, 2.2 y 10.1 Hz, H5); 2.17 (3H, s, OCOCH₃); 2.10 (3H, s, OCOCH₃); 2.09 (3H, s, OCOCH₃); 2.04 (3H, s, OCOCH₃); 1.99 (3H, s, NHCOCH₃).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD, δ_C ppm): 174.0, 172.1, 171.5, 170.4 (OCOCH₃); 168.7 (NHCOCH₃); 91.9 (C1); 70.2 (C5); 69.0 (C3); 65.9 (C4); 62.5 (C6); 49.4 (C2); 22.0, 21.9, 21.9, 20.5 (OCOCH₃); 20.4 (NHCOCH₃).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 412.12 [M+Na]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₆H₂₃NO₁₀Na: 412.1214; encontrada: 412.1227.

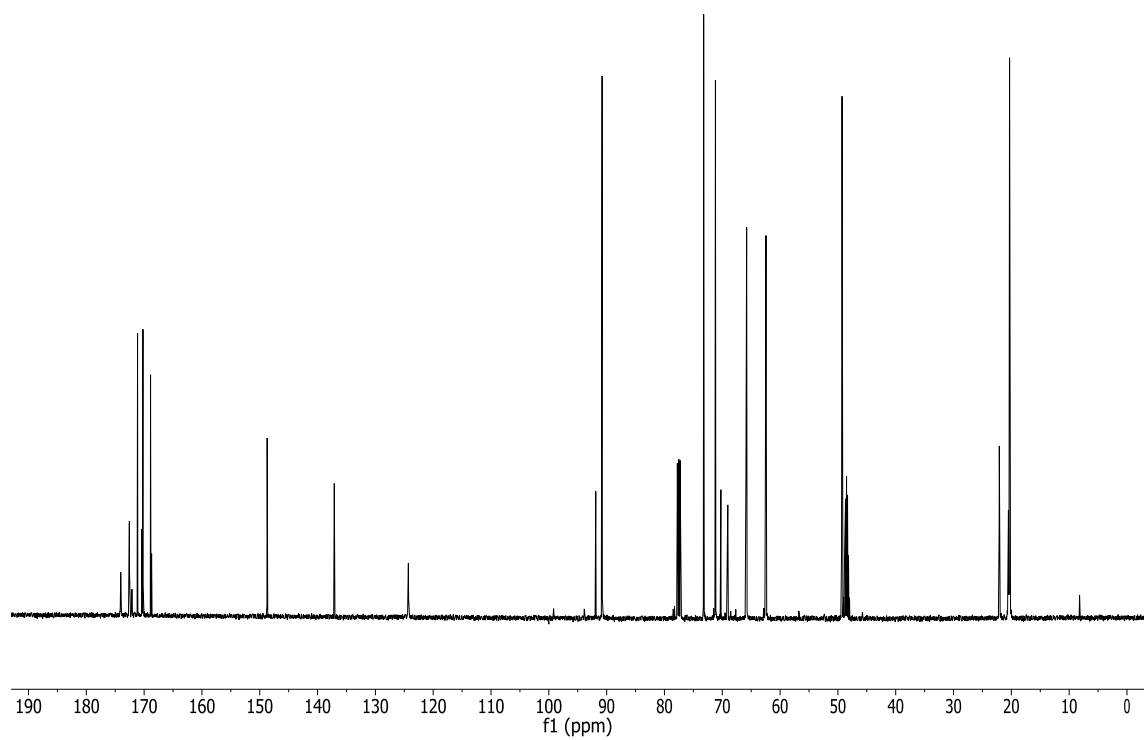
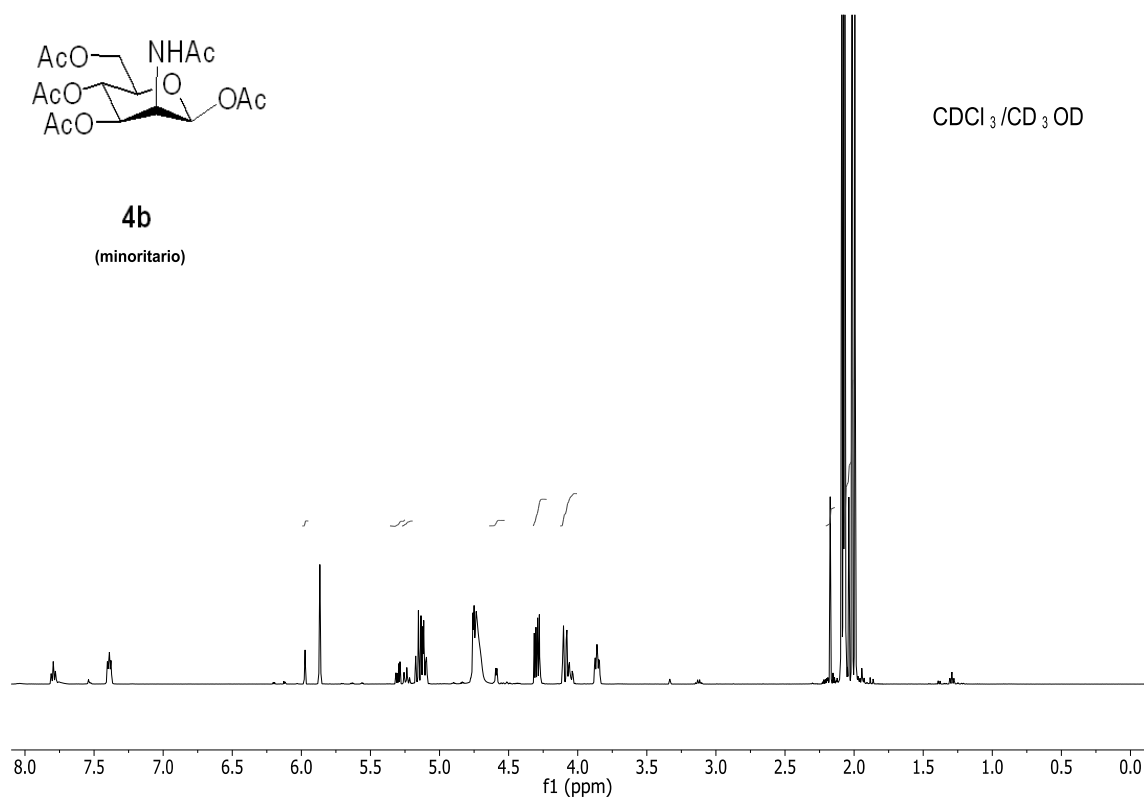




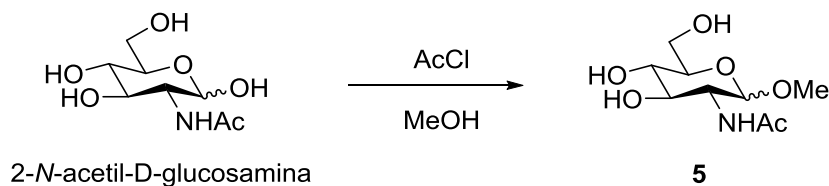
4b

(minoritario)

CDCl₃/CD₃OD



2-Acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosido de metilo (**5**)⁴⁴



A una suspensión blanca de 2-*N*-acetil-D-glucosamina (360 mg, 1.63 mmoles) en 7 mL de metanol se añadió cloruro de acetilo (575 mg, 7.33 mmoles) lentamente. La suspensión blanca se volvió una disolución amarilla. Se dejó agitando a temperatura ambiente 22 horas.

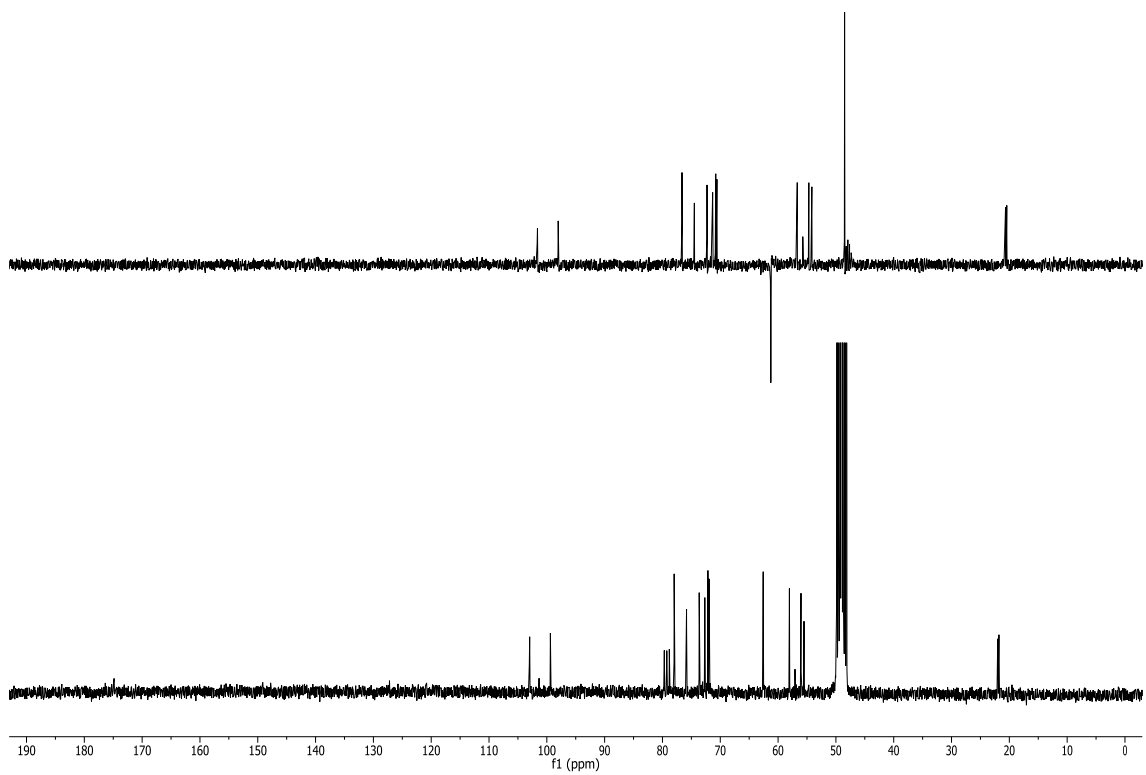
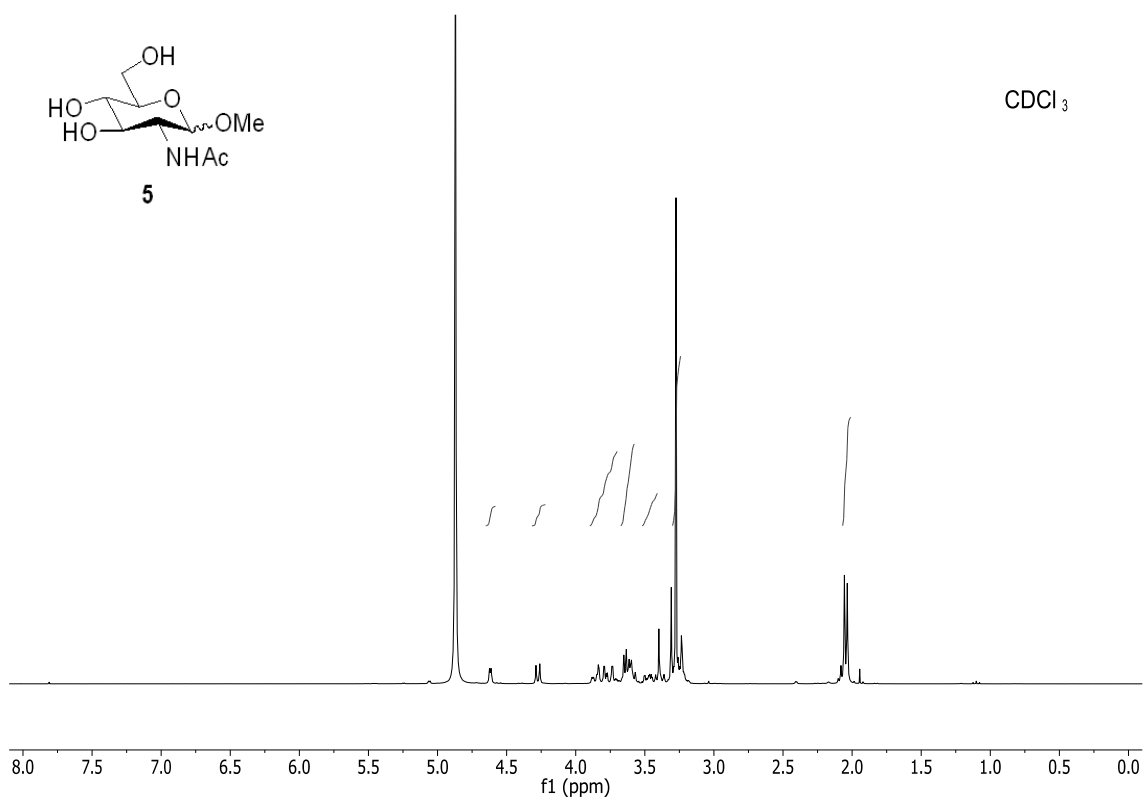
Transcurrido ese tiempo, se concentró el metanol, obteniéndose 2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosido de metilo (**5**) como una mezcla α/β , aceite amarillo (357 mg, 93%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 4.62 (1H, d, 3.2z, H _{β}); 4.27 (1H, d, 8.3 Hz, H _{α}); 3.85-3.70 (4H, m); 3.60 (4H, m); 3.60-3.43 (4H, m); 3.40 (2H, m); 3.27 (6H, s, OCH₃); 2.05 (3H, s, COCH₃); 2.03 (3H, s, COCH₃).

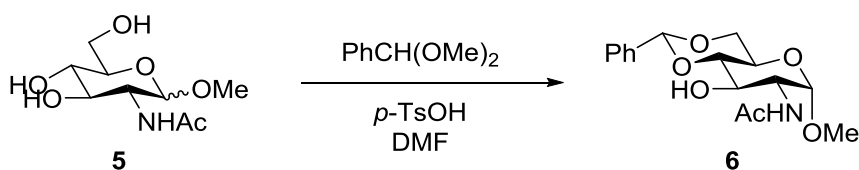
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 176.4, 174.8 (COCH₃); 103.0, 99.4 (C1); 78.0, 75.8, 73.6, 72.7, 72.1, 71.9 (C3, C4, C5); 62.6, 62.6 (C6); 58.0, 56.0 (C2), 55.5, 49.8 (OCH₃); 22.0, 21.8 (COCH₃).

(+)-**LR-ESIMS** m/z : 236.12 [M+H]⁺

(+)-**HR-ESIMS**: calculada para C₉H₁₀N₆: 236.1128; encontrada: 236.1123.



2-Acetamido-4,6-*O*-benciliden-2-desoxi- α -D-glucopiranosido de metilo (6)⁴⁴



A una disolución de 2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosido de metilo (**5**) (357 mg, 1.52 mmoles) en dimetilformamida (4 mL), se añadió bencildimetilacetal (0.45 mL, 3.035 mmoles), y ácido *p*-toluensulfónico (10 mg, 0.06 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2.5 horas.

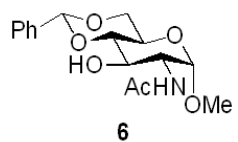
Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo resultante se disolvió en NaHCO_3 y se extrajo con CHCl_3 . La fase orgánica se lavó con una disolución de NaCl (sat), se secó con MgSO_4 y se concentró. El producto obtenido se recrystalizó en acetato de etilo, obteniéndose 2-acetamido-4,6-*O*-benciliden-2-desoxi- α -D-glucopiranosido de metilo (**6**) como un aceite amarillo (no precipitó, se concentró el acetato de etilo en el rotavapor (216 mg, 60%).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ_{H} ppm): 7.58-7.32 (5H, m, Ph); 5.95 (1H, d, 4.4 Hz, NH); 5.55 (1H, s, H7); 4.72 (1H, d, 2.9 Hz, H1); 4.28 (1H, d, 5.9 Hz, H6ec); 4.21 (1H, td, 4.7 y 9.5 Hz, H2); 3.90 (1H, t, 9.5 Hz, H3); 3.81 (1H, m, H5); 3.77 (1H, m, H6ax); 3.58 (1H, t, 9.5 Hz, H4); 3.40 (3H, s, OCH_3); 2.05 (3H, s, COCH_3).

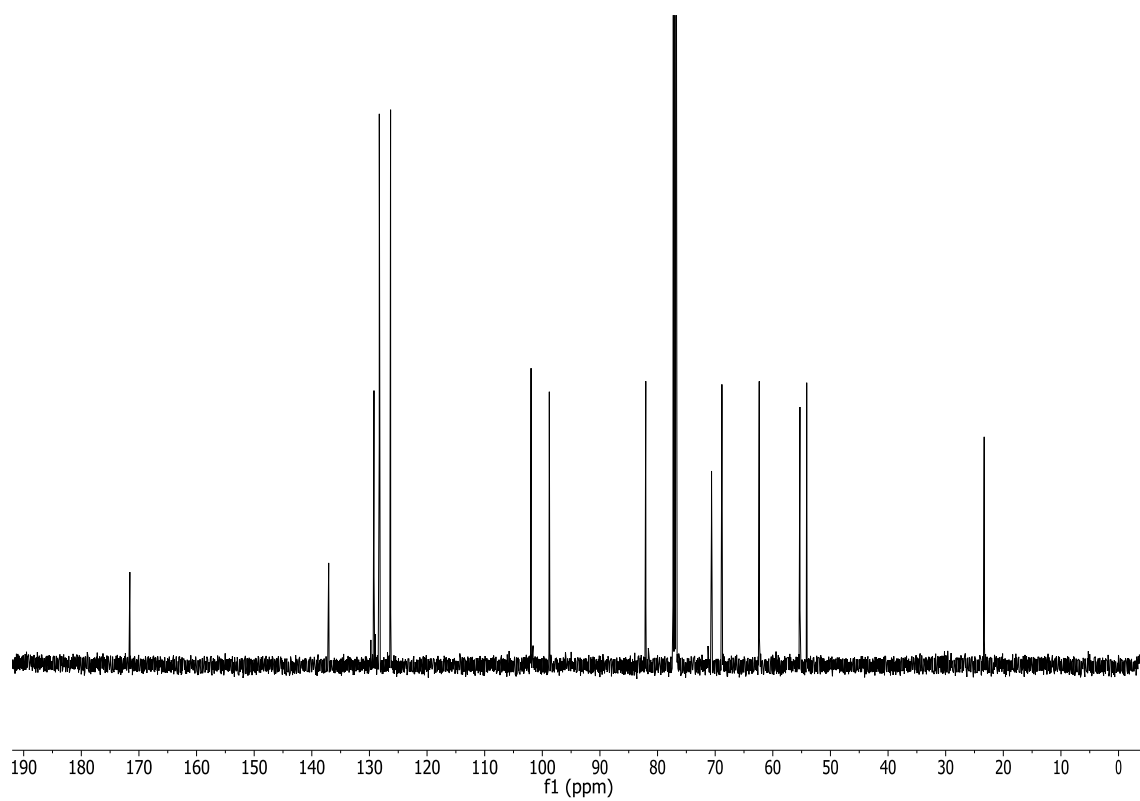
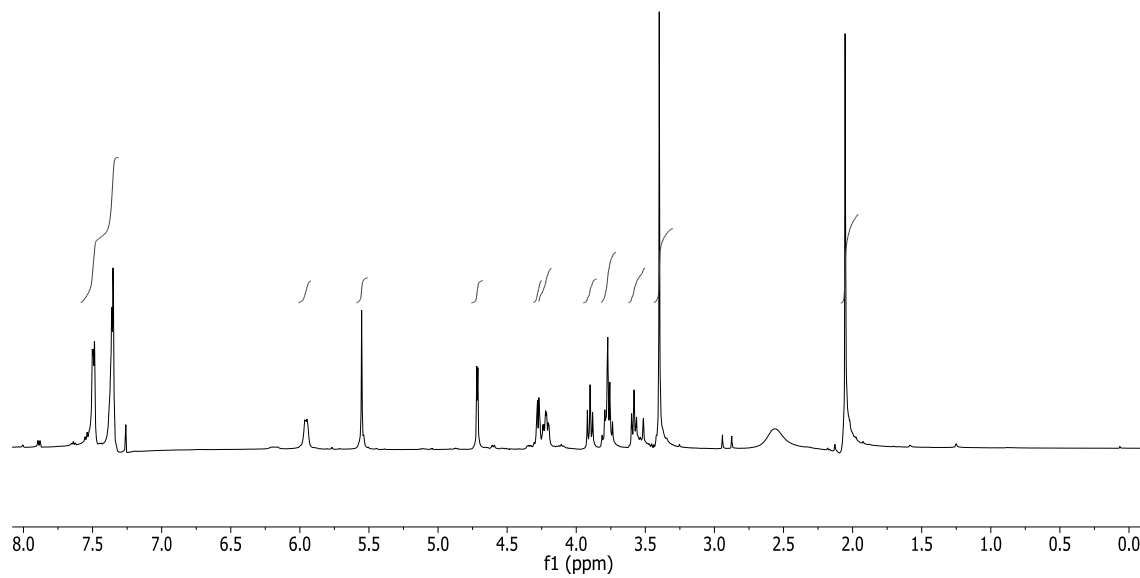
RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ_{C} ppm): 171.7 (COCH_3); 137.2, 129.3, 128.4, 126.5 (Ph); 102.1 (PhCH); 98.9 (C1); 82.2 (C4); 70.8 (C3); 69.0 (C6); 62.5 (C5); 55.4 (OCH_3), 54.3 (C2); 23.5 (COCH_3).

(+)-LR-ESIMS m/z : 324.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

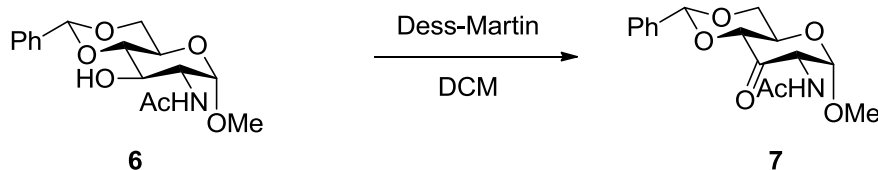
(+)-HR-ESIMS: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_6$: 324.1441; encontrada: 324.1436.



CDCl₃



2-Acetamido-4,6-*O*-benciliden-2-desoxi-3-oxo- α -D-glucopiranosido de metilo (7)⁴⁴



A una disolución de 2-acetamido-4,6-*O*-benciliden-2-desoxi- α -D-glucopiranosido de metilo (**6**) (196 mg, 0.60 mmoles) en diclorometano (15 mL) enfriada a 0°C se añadió peryodinano de Dess-Martin (385 mg, 0.91 mmoles). Se agitó a esa temperatura 2 horas y después 18 horas a temperatura ambiente.

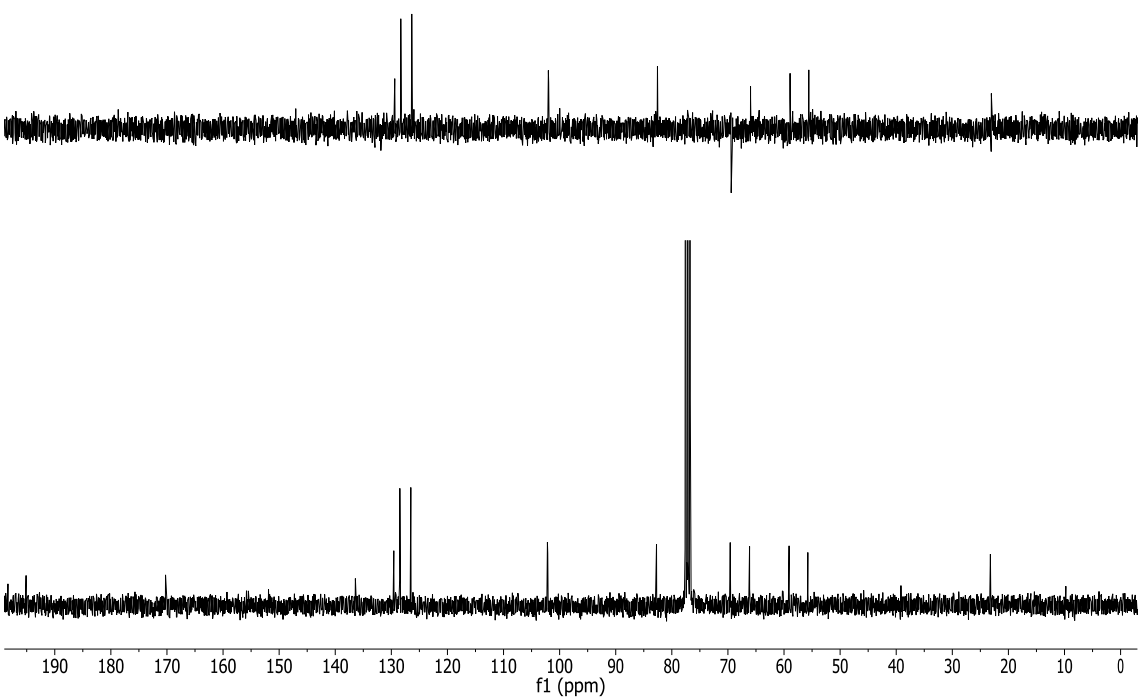
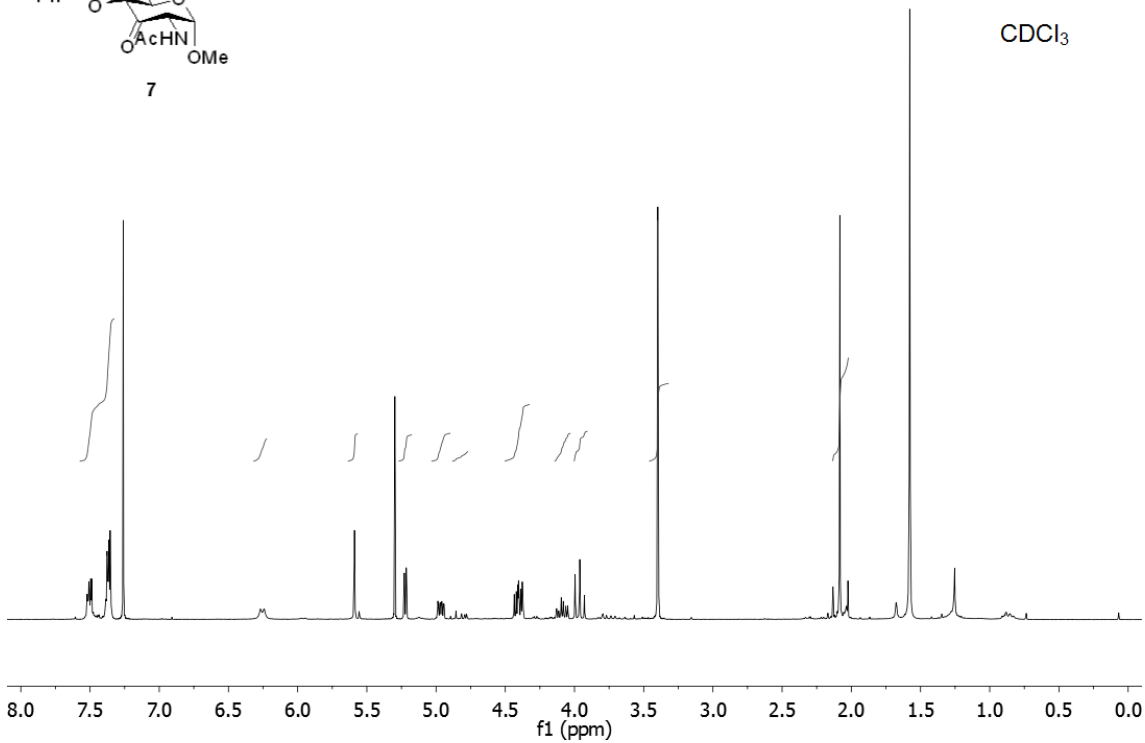
Transcurrido ese tiempo, se añadió un poco de éter y una disolución de 125 g de tiosulfato sódico en 100 mL de una disolución de NaHCO₃ (sat). Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró. Se obtuvo 2-acetamido-4,6-*O*-benciliden-2-desoxi-3-oxo- α -D-glucopiranosido de metilo (**7**) como un sólido blanco (68 mg, 35%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7,50-7.35 (5H, m, Ph); 6.26 (1H, d, 7.9 Hz, NH); 5.59 (1H, s, CHPh); 5.22 (1H, d, 4.3 Hz, H1); 4.96 (1H, ddd, 1.3, 4.3 y 7.9 Hz, H2); 4.40 (2H, m, H4 y H6ec); 4.08 (1H, td, 4.4 y 10.2 Hz, H5); 3.96 (1H, t, 10.2 Hz, H6ax); 3.40 (3H, s, OCH₃); 2.08 (3H, s, COCH₃).

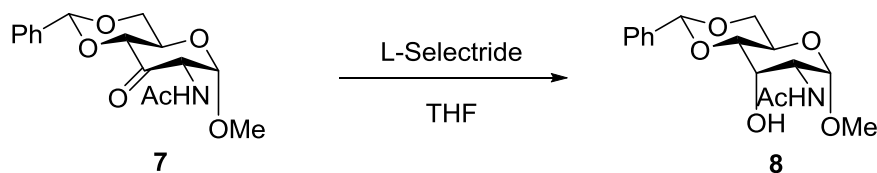
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 195.1 (C3); 170.3 (COCH₃); 136.4, 129.6, 128.5, 126.5 (Ph); 102.2 (CHPh); 102.1 (C1); 82.7 (C4); 69.6 (C6); 66.1 (C5); 59.1 (C2); 55.8 (OCH₃); 23.2 (COCH₃).

(+)-LR-ESIMS m/z : 322.12 [M+H]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₆H₂₀NO₆: 322.1285; encontrada: 322.1271.



2-Acetamido-4,6-*O*-benciliden-2-desoxi- α -D-alopiranosido de metilo (8)⁴⁴



Una disolución de 2-acetamido-4,6-*O*-benciliden-2-desoxi-3-oxo- α -D-glucopiranosido de metilo (**7**) (45 mg, 0.14 mmoles) en THF seco (2 mL) se añadió sobre L-selectride (0.15 mL, disolución 1.0 M en THF) bajo argón a -78°C.

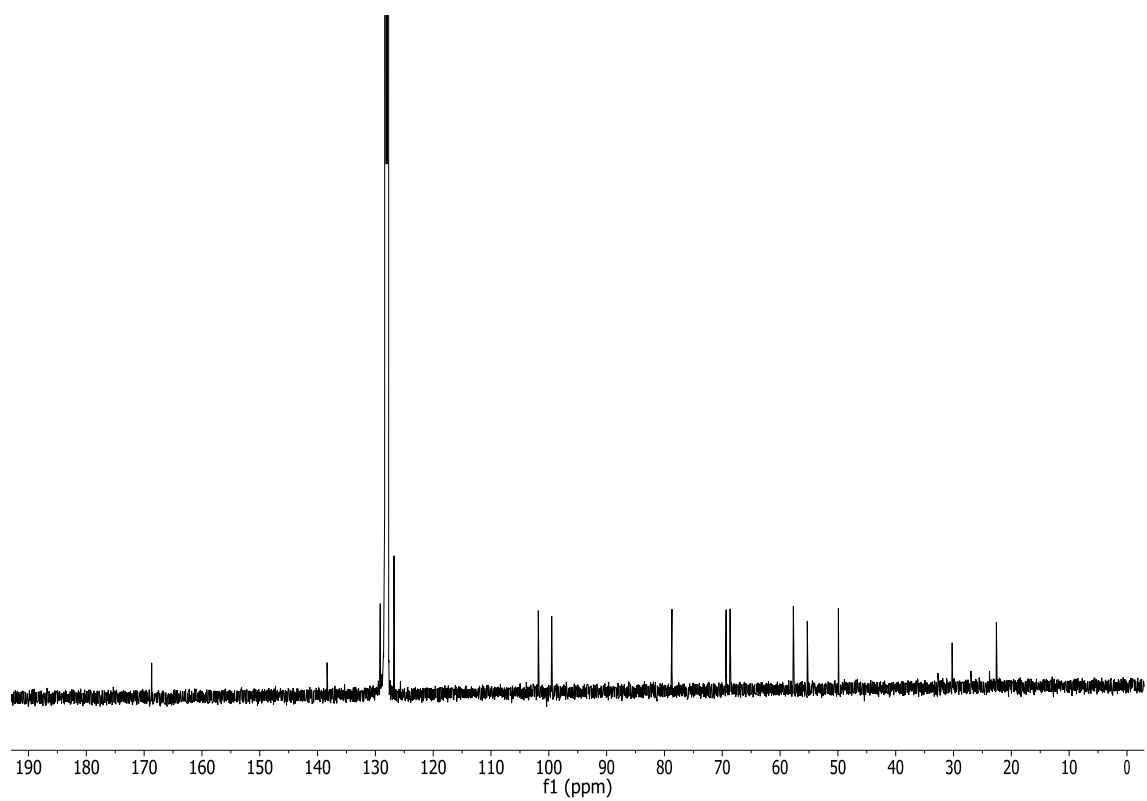
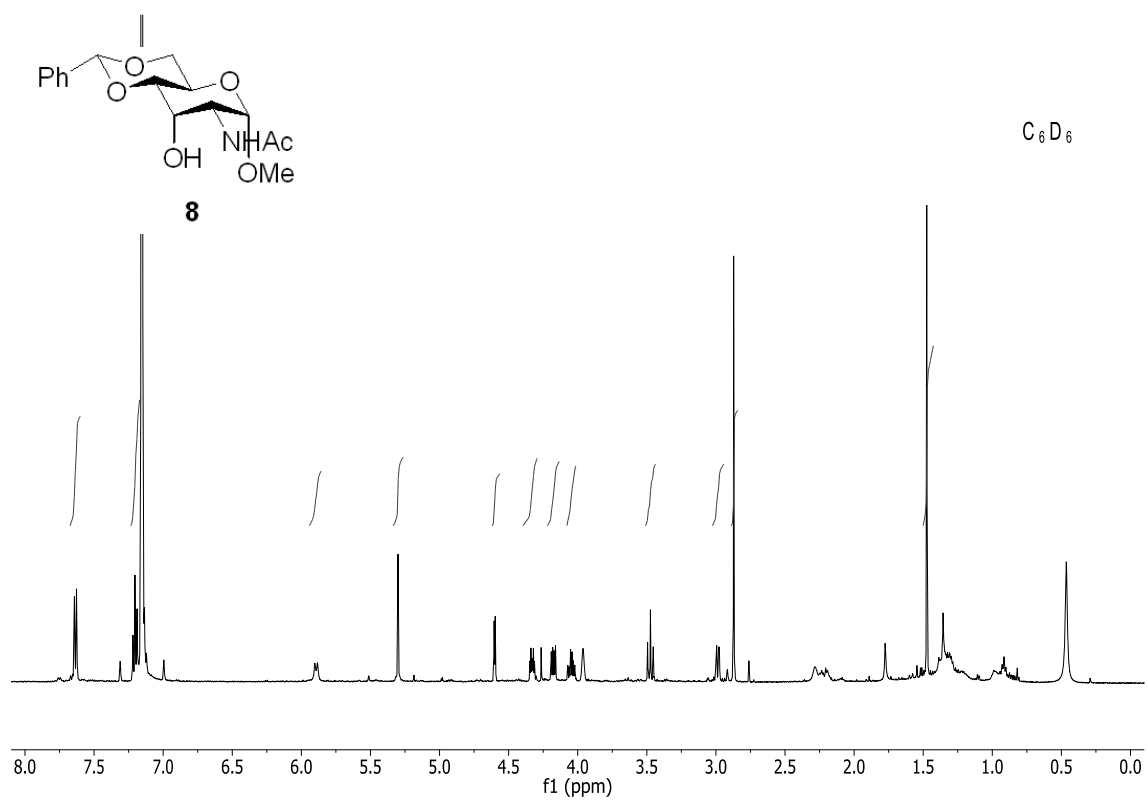
Tras 4 horas, se añadió 1 mL de agua gota a gota. Una vez eliminado el disolvente se obtuvo un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5) para dar 2-acetamido-4,6-*O*-benciliden-2-desoxi- α -D-alopiranosido de metilo (**8**) como un aceite amarillo (12 mg, 26%).

RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆, δ_{H} ppm): 7,60-7,20 (5H, m, Ph); 5,89 (1H, d, 11.4 Hz, NH); 5,30 (1H, s, CHPh); 4,60 (1H, d, 3.9 Hz, H1); 4,32 (1H, m, H2); 4,19 (1H, dd, 5.1 y 10.3 Hz, H6ec); 4,05 (1H, td, 5.1 y 10.2 Hz, H5); 3,96 (1H, sa, H3); 3,47 (1H, t, 10.2 Hz, H6ax); 2,98 (1H, dd, 2.7 y 9.7 Hz, H4); 2,87 (3H, s, OCH₃); 1,47 (3H, s, COCH₃).

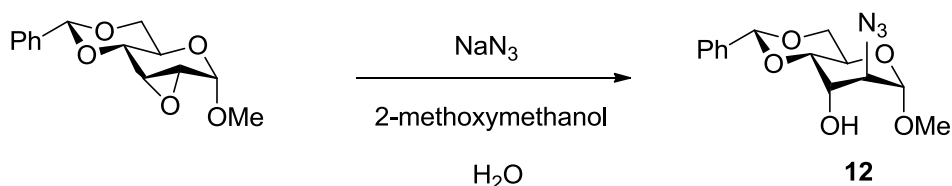
RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆, δ_{C} ppm): 168.7 (COCH₃); 138.4, 129.2, 128.4, 127.5, 126.8 (Ph); 101.8 (CHPh); 99.5 (C1); 78.7 (C4); 69.3 (C6); 68.6 (C3); 57.7 (C5); 55.3 (OCH₃); 49.9 (C2); 22.6 (COCH₃).

(+)-LR-ESIMS m/z : 346.13 [M+Na]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₆H₂₁NO₆Na: 346.1261; encontrada: 346.1275.



2-Azido-4,6-*O*-benciliden-2-desoxi- α -D-altropiranosido de metilo (**12**)⁵⁰



A una disolución de 2,3-anhidro-4,6-*O*-benciliden- α -D-alopiranosido de metilo (476 mg, 1.80 mmol) en 6 mL de 2-metoximetanol y 1 mL de agua, se añadió azida sódica (328 mg, 5.04 mmol). Se calentó a reflujo 5 horas.

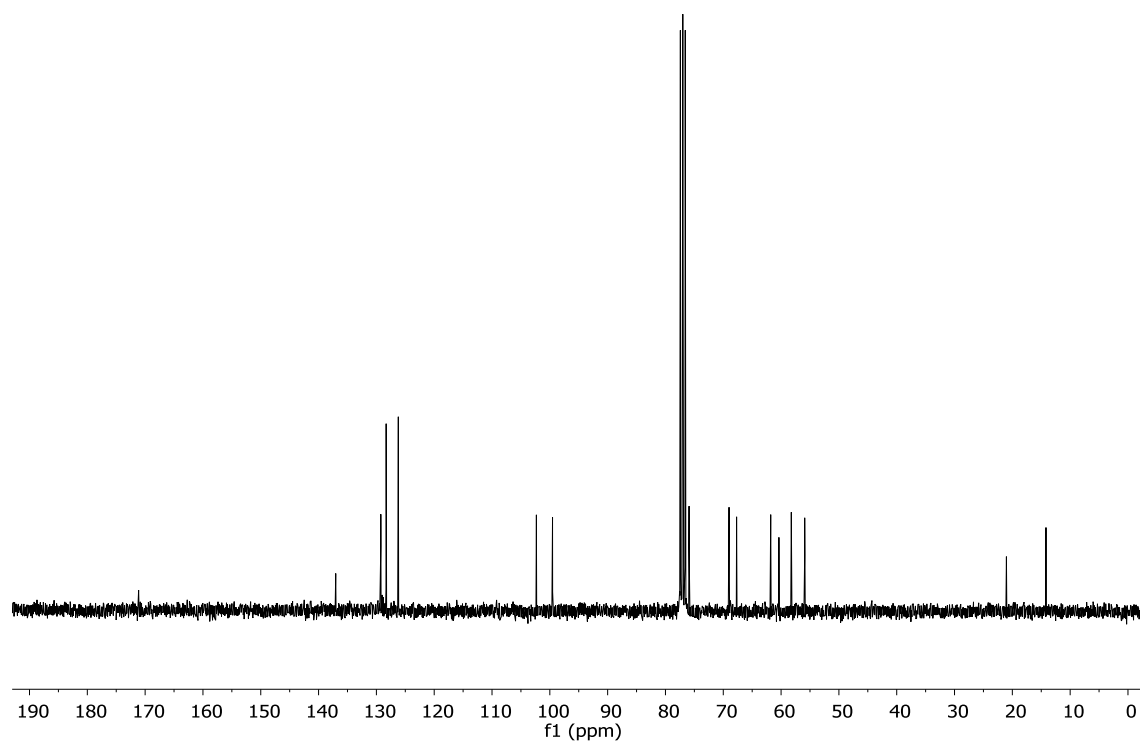
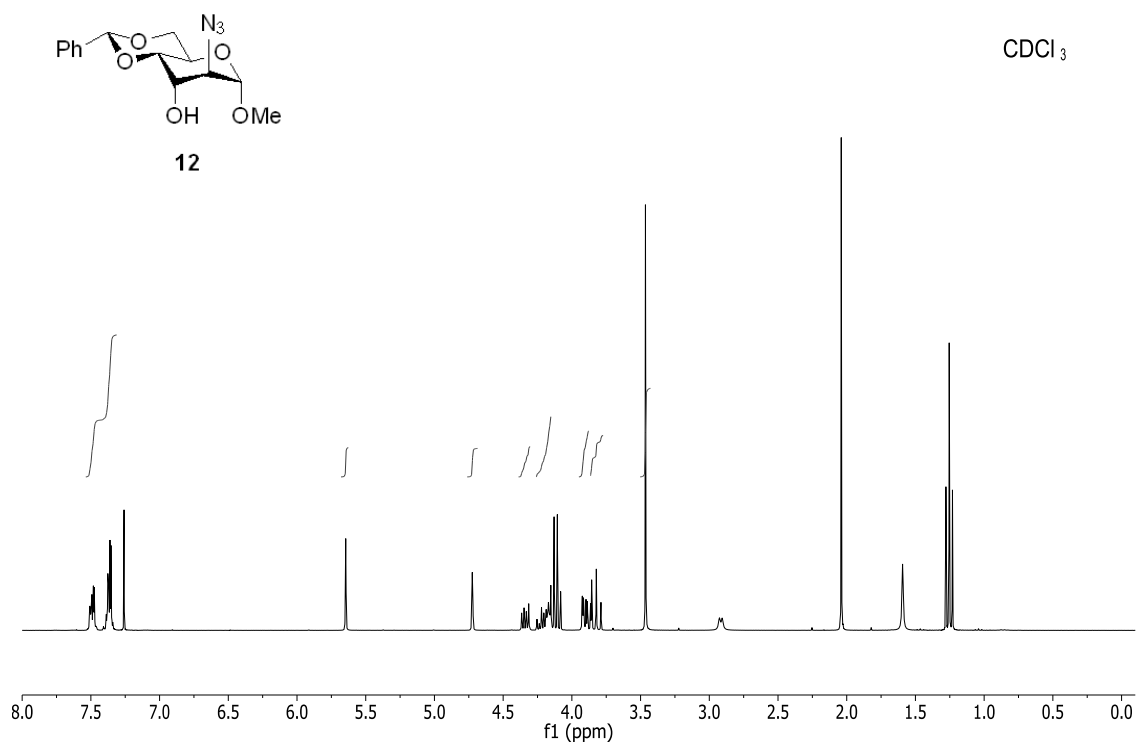
Transcurrido ese tiempo, se puso sobre un baño de agua-hielo, y se añadió agua a la mezcla de reacción. Se extrajo con cloroformo y la fase orgánica se concentró. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 8:2) para dar 2-azido-4,6-*O*-benciliden-2-desoxi- α -D-altropiranosido de metilo (**12**) como un sólido blanco-amarillo (347 mg, 63 %).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{H} ppm): 7.50-7.35 (5H, m, Ph); 5.65 (1H, s, CHPh); 4.72 (1H, d, 0.8 Hz, H1); 4.34 (1H, dd, 5.1 y 10.0 Hz, H4); 4.22-4.14 (2H, m, H5 y H3); 3.91 (1H, dd, 0.8 y 3.0 Hz, H2); 3.88 (1H, dd, 3.0 y 10.1 Hz, H6ec); 3.82 (1H, t, 10.1 Hz, H6ax); 3.43 (3H, s, OCH₃).

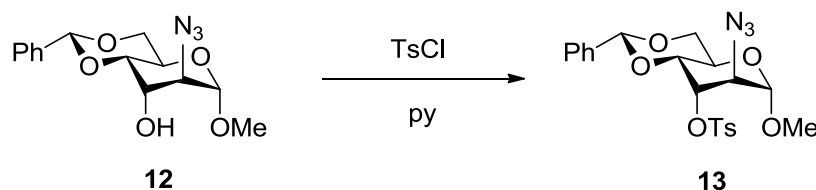
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{C} ppm): 137.05, 129.2, 128.0, 126.2 (Ph); 102.3 (CHPh), 99.5 (C1); 75.9, 69.0, 67.7, 61.8 (C3, C4, C5 y C6); 58.2 (C2); 55.9 (OCH₃).

(+)-LR-ESIMS m/z : 330.11 [M+Na]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₄H₁₇N₃O₅Na:330.1060; encontrada: 330.1068.



2-Azido-4,6-*O*-benciliden-3-*p*-toluensulfonil- α -D-altropiranosido de metilo (**13**)⁵⁰



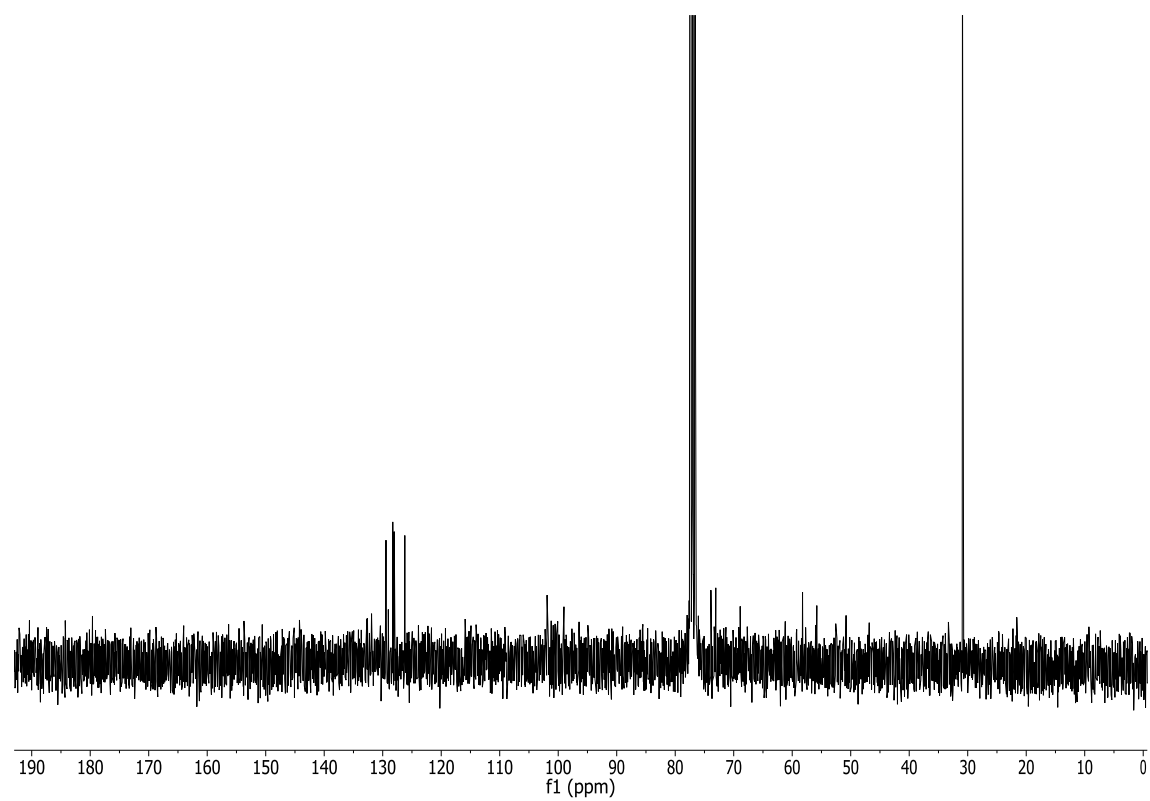
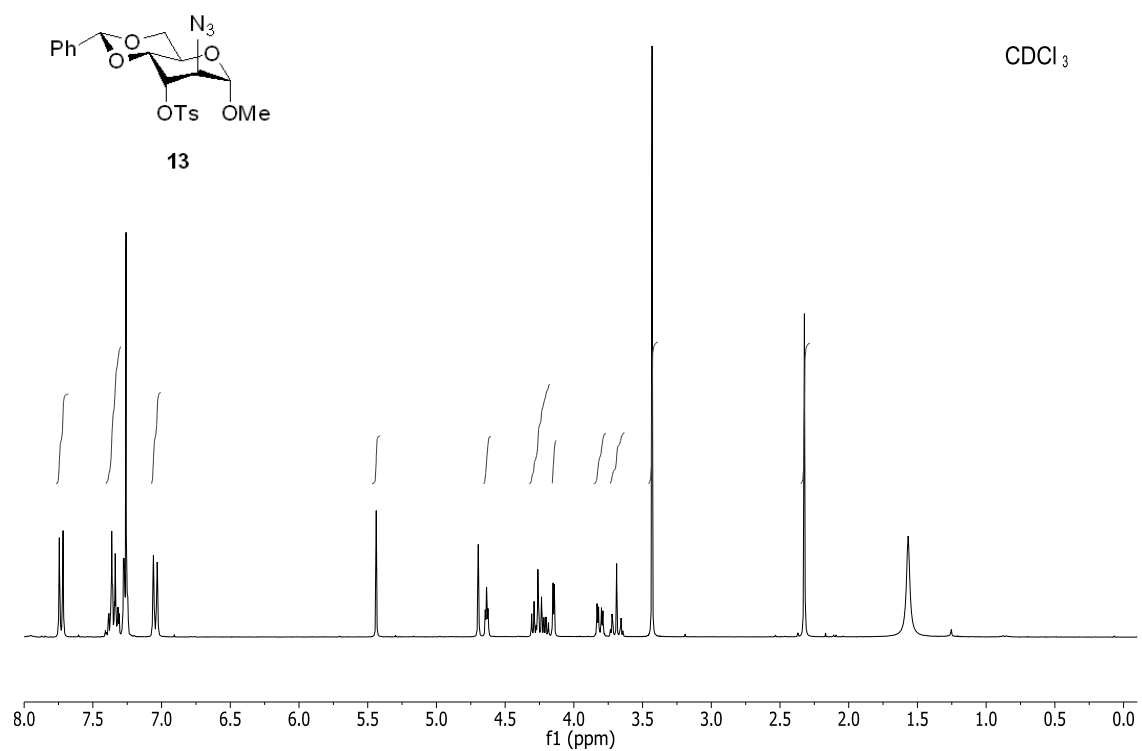
Se disolvieron 347 mg (1.12 mmol) de 2-azido-4,6-*O*-benciliden-2-desoxi- α -D-altropiranosido de metilo (**12**) en piridina (3 ml) y se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (648 mg, 3.39 mmol) disuelto en 1 mL de piridina. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Transcurrido ese tiempo, se enfrió el matraz de reacción introduciéndolo en un baño de agua-hielo y se destruyó el exceso de cloruro de tosilo añadiendo 10 mL de agua. El sólido blanco resultante se separó por filtración, obteniéndose 2-azido-4,6-*O*-benciliden-3-*p*-toluensulfonil- α -D-altropiranosido de metilo (**13**) (442 mg, 85 %).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{H} ppm): 7.73 (2H, d, 8.3 Hz, Ts); 7.41 (5H, m, Ph); 7.04 (2H, d, 8.3 Hz, Ts); 5.44 (1H, s, CHPh); 4.69 (1H, d, 2.8 Hz, H1); 4.67 (1H, t, 3.1 Hz, H3); 4.27 (1H, dd, 5.3 y 10.3 Hz, H6ec); 4.25 (1H, m, H5); 4.15 (1H, dd, 2.8 y 3.1 Hz, H2); 3.81 (1H, dd, 3.1 y 9.8 Hz, H4); 3.70 (1H, t, 10.3 Hz, H6ax); 3.43 (3H, s, OCH₃); 2.32 (3H, s, CH₃ (Ts)).

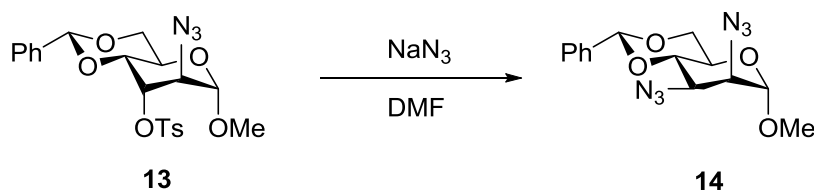
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{C} ppm): 129.4, 129.0, 128.0, 126.2 (Ts y Ph); 101.9 (CHPh), 99.1 (C1); 77.2, 73.9, 73.1, 68.9 (C3, C4, C5 y C6); 58.2 (C2); 55.8 (OCH₃), 21.3 (CH₃ (Ts)).

(+)-**LR-ESIMS** m/z : 462.13 [M+H]⁺

(+)-**HR-ESIMS**: calculada para C₂₁H₂₃N₃O₇S: 462.1329; encontrada: 462.1314.



2,3-Diazido-4,6-*O*-benciliden-2,3-desoxi- α -D-manopiranosido de metilo (14)⁵¹



Se disolvieron 311 mg de 2-azido-4,6-*O*-benciliden-3-*p*-toluensulfonil- α -D-altropiranosido de metilo (**13**) (0.67 mmol) en DMF (6 mL). A continuación se añadieron 88 mg de azida sódica (1.35 mmol) y se calentó a 100 °C durante 36 horas.

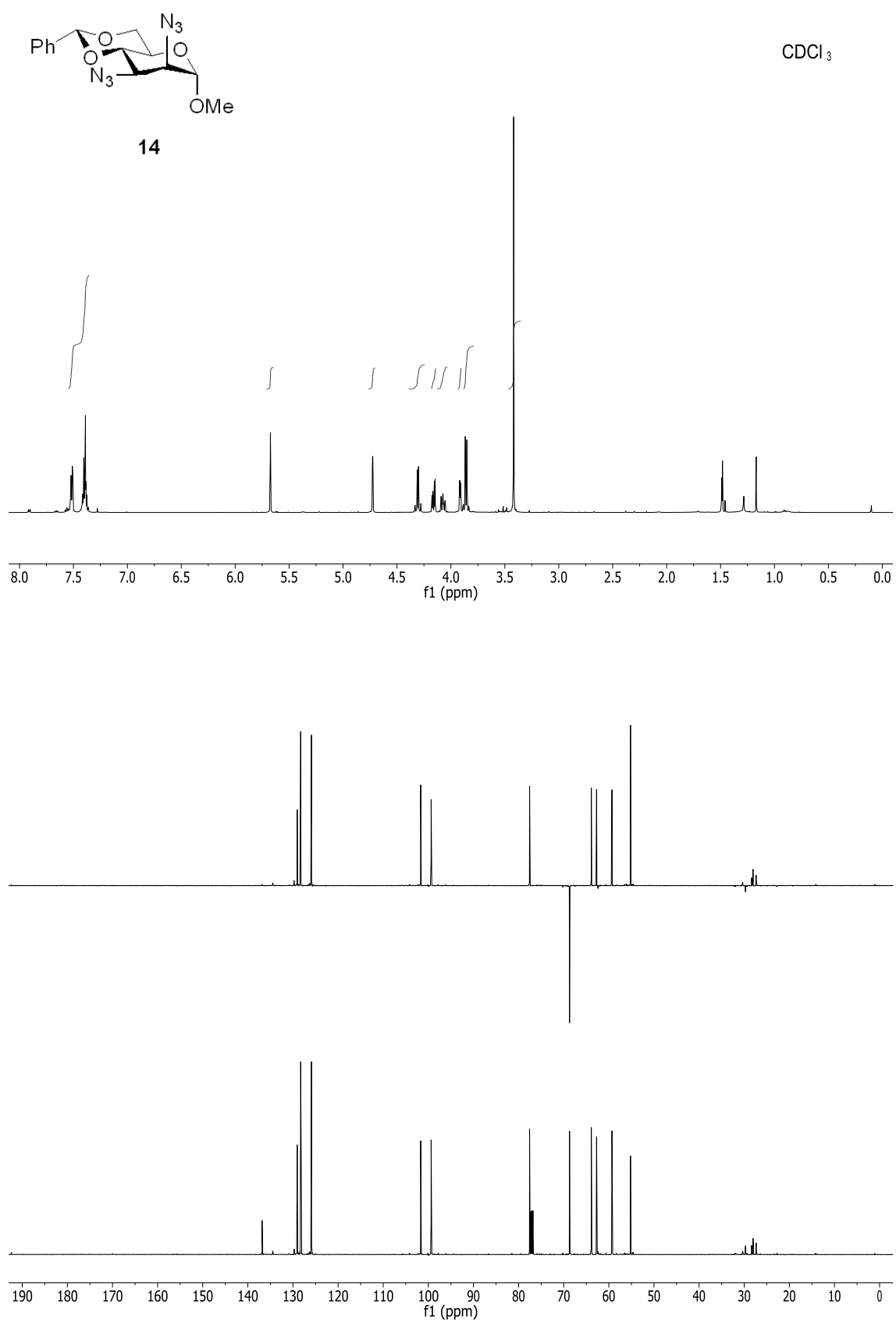
Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar, se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua y disolución saturada de NaCl. Se secó sobre MgSO₄ y se concentró en el rotavapor, obteniéndose 54 mg (24 %) de 2,3-diazido-4,6-*O*-benciliden-2,3-dezoxi- α -D-manopiranosido (**14**) como un sólido blanco.

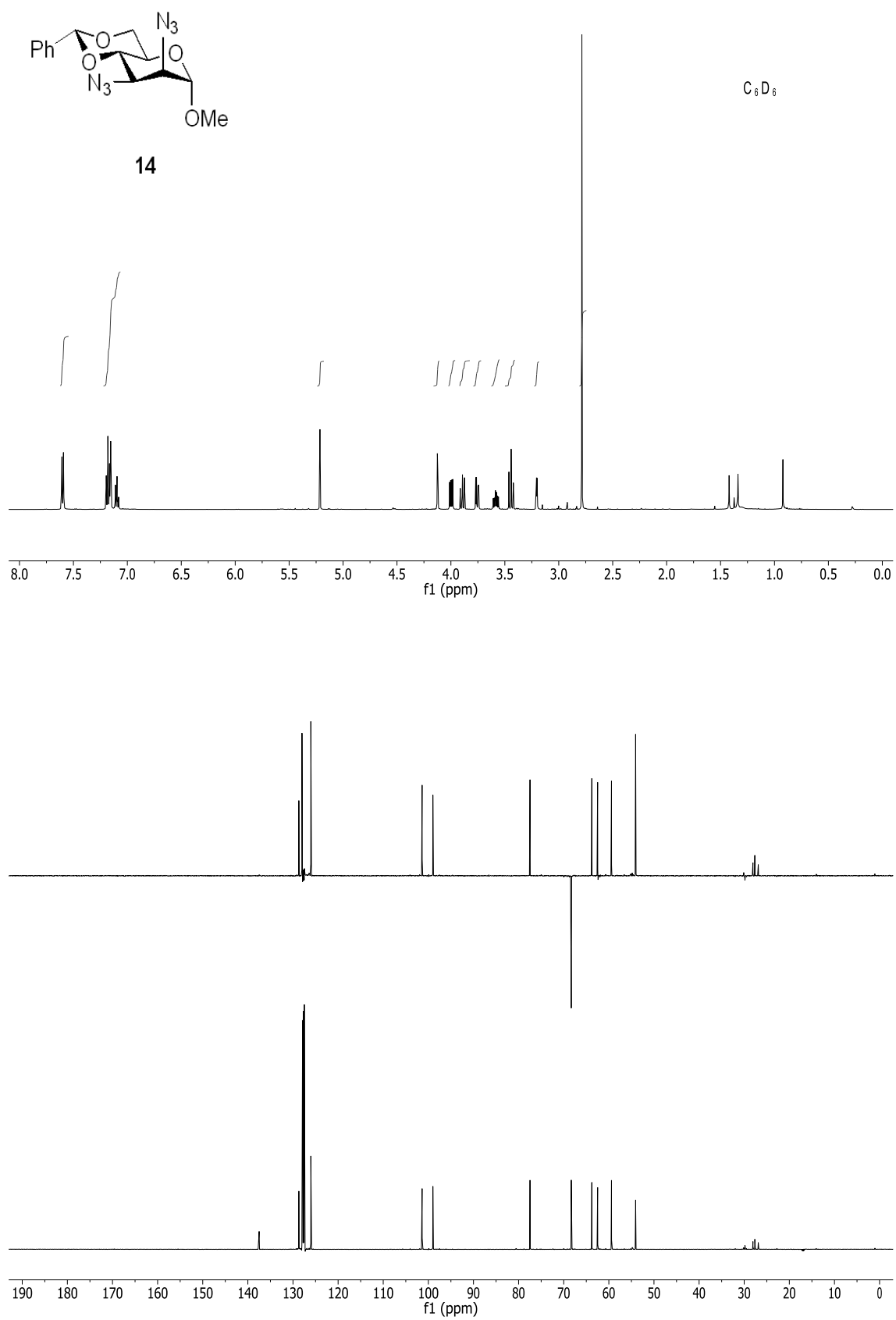
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.60-7.35 (5H, m, Ph); 5.67 (1H, s, CHPh); 4.73 (1H, d, 1.5 Hz, H1); 4.30 (1H, dd, 1.1 y 5.6 Hz, H6ec); 4.16 (1H, dd, 3.6 y 10.1 Hz, H3); 4.05 (1H, m, H4); 3.91 (1H, dd, 1.5 y 3.6 Hz, H2); 3.90-3.81 (2H, m, H5 y H6ax); 3.42 (3H, s, OCH₃).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 136.8, 129.1, 128.3, 125.9 (Ph); 101.7 (CHPh), 99.4 (C1); 77.6 (C4); 68.7 (C6); 63.9 (C5); 62.7 (C2); 59.3 (C3); 55.2 (OCH₃).

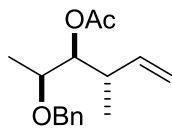
RMN-¹H (500 MHz, C₆D₆, δ_H ppm): 7.60-7.10 (5H, m, Ph); 5.21 (1H, s, CHPh); 4.12 (1H, d, 1.4 Hz, H1); 4.00 (1H, dd, 4.8 y 10.2 Hz, H6ec); 3.89 (1H, dd, 9.3 y 10.2 Hz, H4); 3.76 (1H, dd, 3.7 y 10.2 Hz, H3); 3.58 (1H, ddd, 4.8, 9.3 y 10.2 Hz, H5); 3.44 (1H, t, 10.2 Hz, H6ax); 3.20 (1H, dd, 1.4 y 3.7 Hz, H2); 2.79 (3H, s, OCH₃).

RMN-¹³C (125 MHz, C₆D₆, δ_C ppm): 137.5, 128.0, 128.0, 126.0 (Ph); 101.4 (CHPh), 99.0 (C1); 77.5 (C4); 68.3 (C6); 63.8 (C5); 62.5 (C2); 59.4 (C3); 54.1 (OCH₃).





Acetato de (2S, 3S, 4S)-2-(benciloxi)-4-metilhex-5-en-3-ilo (16A)⁶²



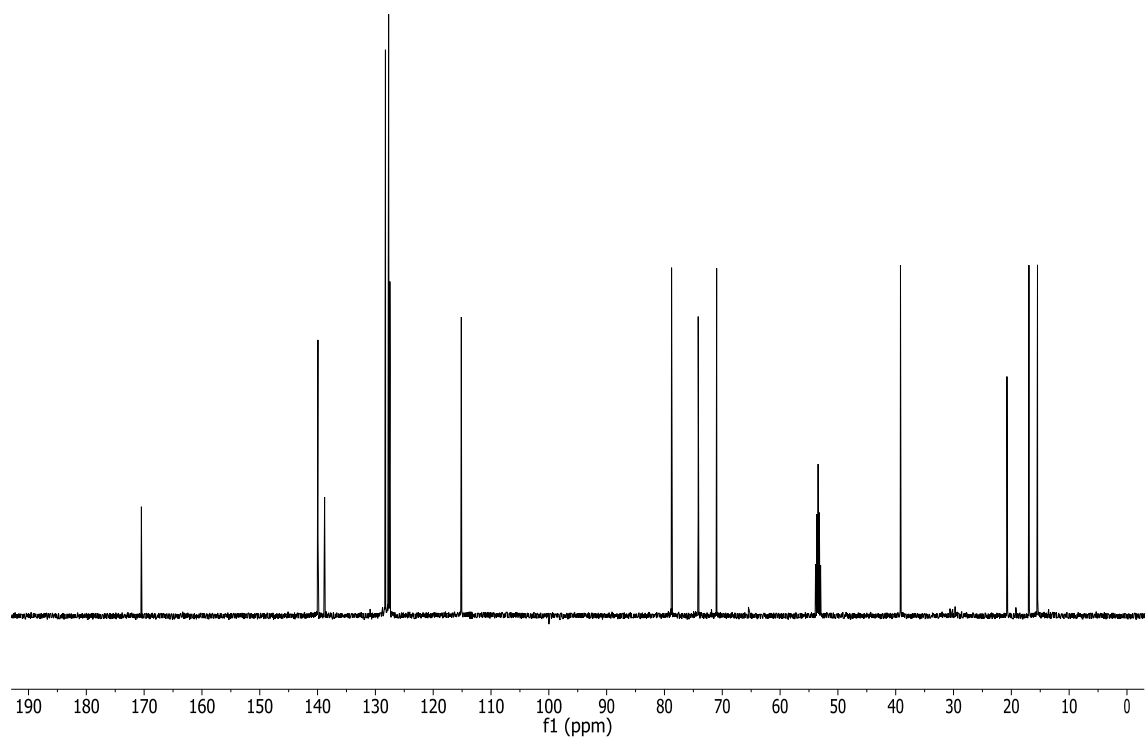
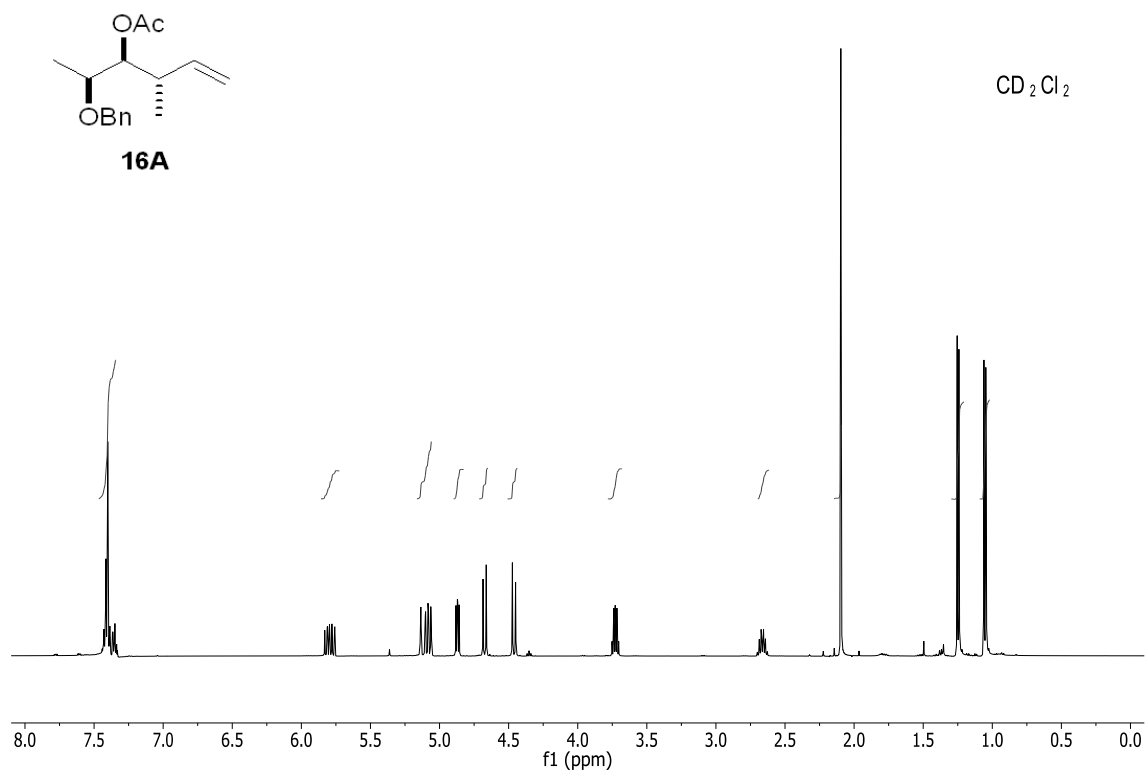
16A

RMN-¹H (500 MHz, 298K, CD₂Cl₂, δ_H ppm): 7.40-7.26 (5H, m, Ph); 5.79 (1H, m, H5); 5.12 (1H, m, H6l); 5.08 (1H, m, H6h); 4.87 (1H, dd, 5.1 y 6.6 Hz, H3); 4.67 (1H, d, 11.6 Hz, CH₂Ph); 4.46 (1H, d, 11.6 Hz, CH₂Ph); 3.73 (1H, qd, 5.1 y 6.3 Hz, H2); 2.66 (1H, dt, 6.6 y 8.6 Hz, H4); 2.10 (3H, s, OCOCH₃); 1.25 (3H, d, 6.3 Hz, H1); 1.05 (3H, d, 6.6 Hz, H7).

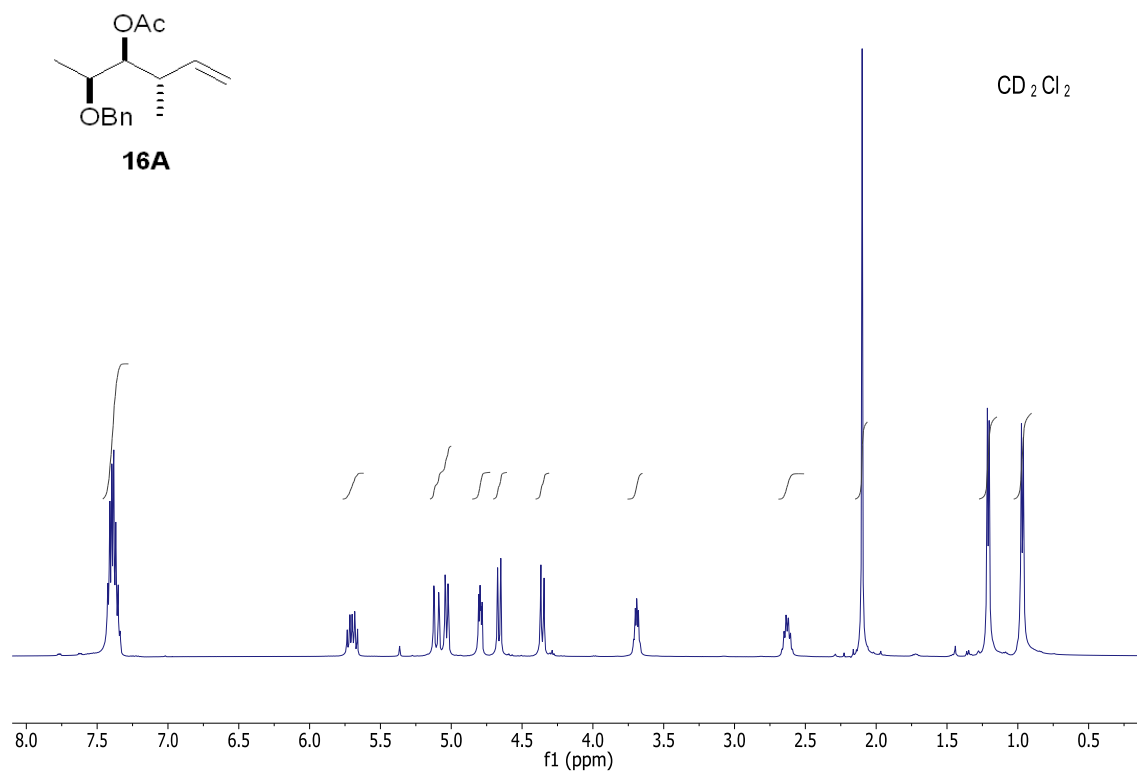
RMN-¹³C (125 MHz, 298K, CD₂Cl₂, δ_C ppm): 171.0 (OCOCH₃); 140.5 (C5); 139.4, 128.8, 128.3, 128.1 (Ph); 115.7 (C6); 79.3 (C3); 74.5 (C2); 71.5 (CH₂Ph); 39.7 (C4); 21.3 (OCOCH₃); 17.5 (C7); 16.0 (C1).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 285.15 [M+Na]⁺

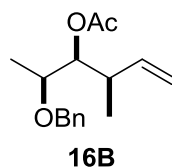
(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₆H₂₂O₃Na: 285.1461; encontrada: 285.1460.



RMN-¹H (500 MHz, 213K, CD₂Cl₂, δ_H ppm): 7.40-7.26 (5H, m, Ph); 5.70 (1H, m, H5); 5.10 (1H, dd, 2.2 y 17.1 Hz, H6l); 5.03 (1H, dd, 2.2 y 17.1 Hz, H6h); 4.79 (1H, dd, 4.6 y 7.2 Hz, H3); 4.66 (1H, d, 11.3 Hz, CH₂Ph); 4.36 (1H, d, 11.3 Hz, CH₂Ph); 3.69 (1H, dd, 4.6 y 6.4 Hz, H2); 2.63 (1H, dt, 7.2 y 9.3 Hz, H4); 2.10 (3H, s, OCOCH₃); 1.21 (3H, d, 6.4 Hz, H1); 0.97 (3H, d, 6.8 Hz, H7).



Acetato de (2*S*, 3*S*, 4*R*)-2-(benciloxi)-4-metilhex-5-en-3-ilo (16B)⁶²

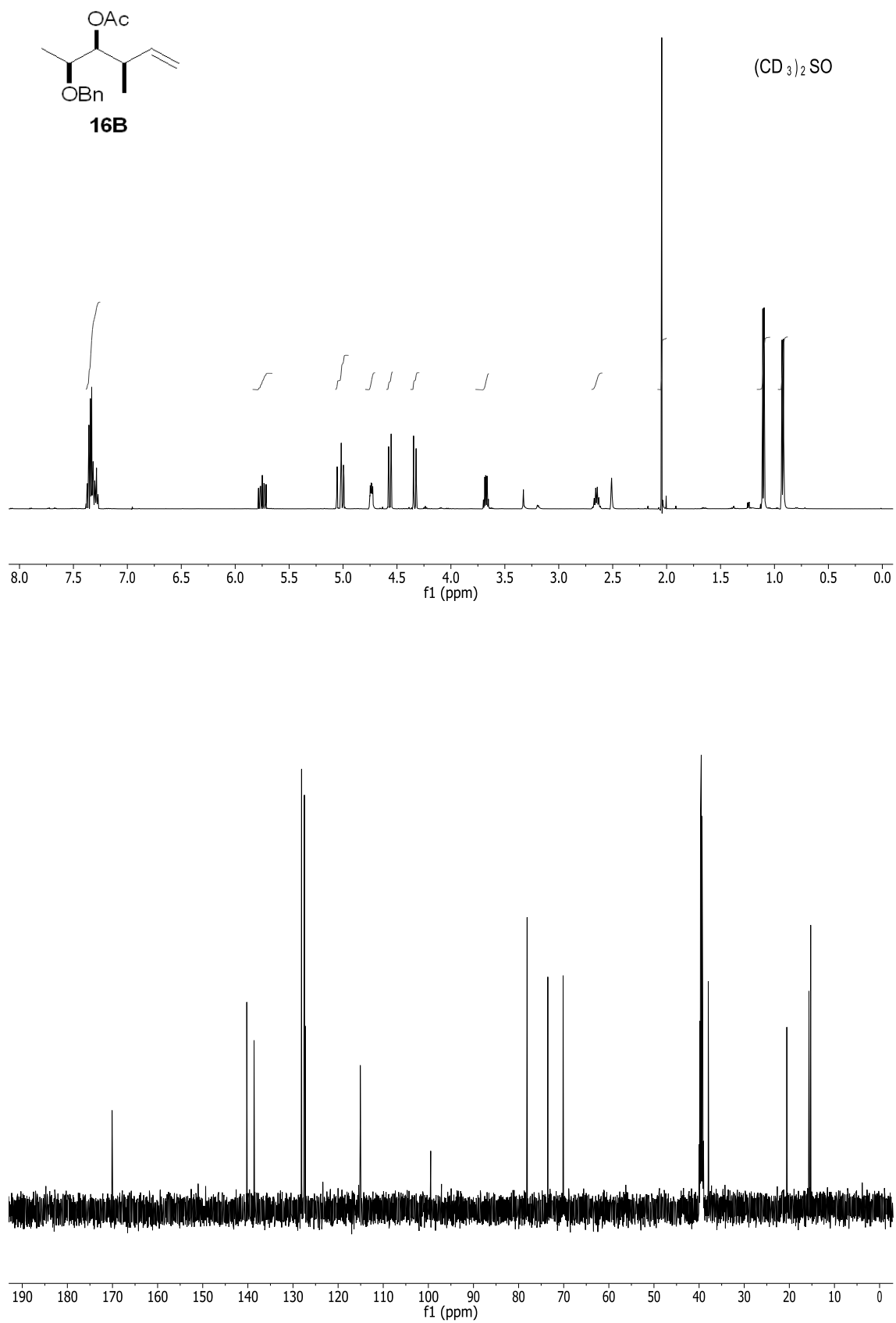


RMN-¹H (500 MHz, 298K, (CD₃)₂SO, δ_H ppm): 7.45-7.22 (5H, m, Ph); 5.75 (1H, m, H5); 5.12-4.92 (2H, m, H6); 4.74 (1H, dd, 4.1 y 7.9 Hz, H3); 4.57 (1H, d, 11.6 Hz, CH₂Ph); 4.33 (1H, d, 11.6 Hz, CH₂Ph); 3.68 (1H, qd, 5.1 y 6.3 Hz, H2); 2.65 (1H, m, H4); 2.05 (3H, s, OCOCH₃); 1.10 (3H, d, 6.3 Hz, H1); 0.92 (3H, d, 6.6 Hz, H7).

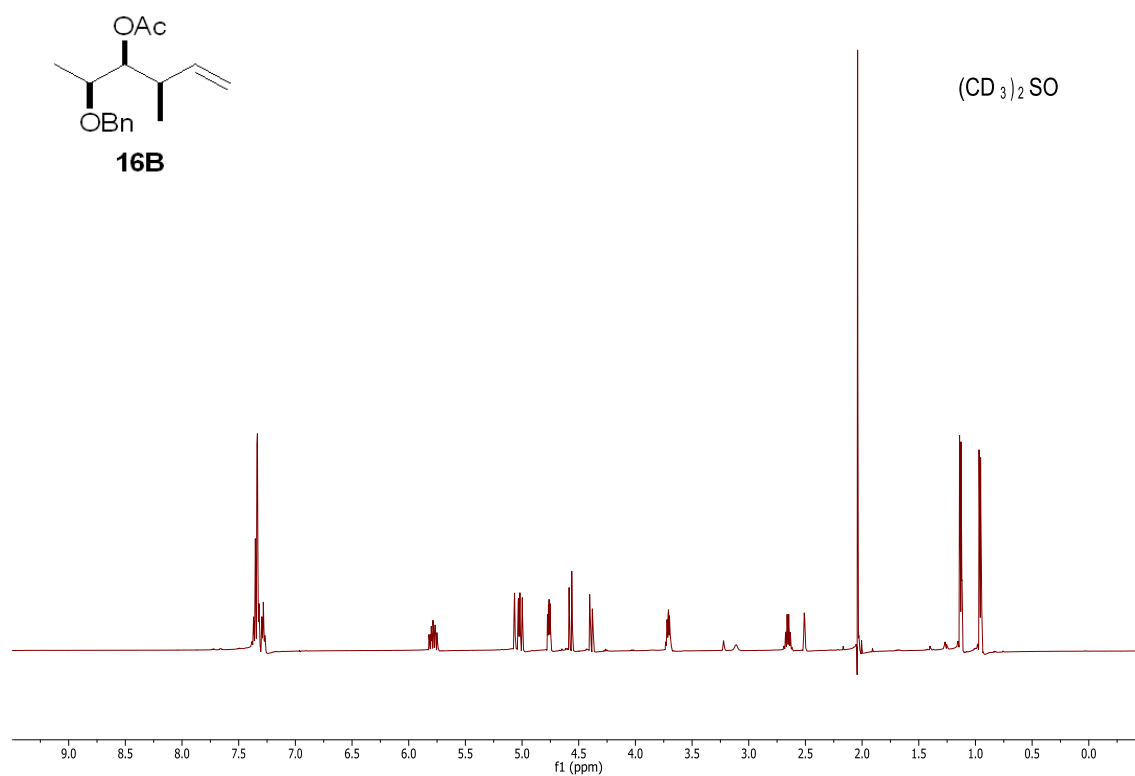
RMN-¹³C (125 MHz, 298K, (CD₃)₂SO, δ_C ppm): 170.1 (OCOCH₃); 140.2 (C5); 138.6, 128.1, 127.5, 127.3 (Ph); 115.1 (C6); 78.3 (C3); 73.5 (C2); 70.1 (CH₂Ph); 39.1 (C4); 20.6 (OCOCH₃); 15.7 (C1); 15.3 (C7).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 285.15 [M+Na]⁺

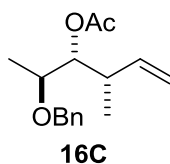
(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₆H₂₂O₃Na: 285.1461; encontrada: 285.1461.



RMN-¹H (500 MHz, 357.5K, (CD₃)₂SO, δ_H ppm): 7.45-7.22 (5H, m, Ph); 5.76 (1H, m, H5); 5.04-5.00 (2H, m, H6); 4.75 (1H, dt, 3.1 y 6.4 Hz, H3); 4.56 (1H, d, 11.6 Hz, CH₂Ph); 4.38 (1H, d, 11.6 Hz, CH₂Ph); 3.70 (1H, m, H2); 2.64 (1H, q, 6.4 Hz, H4); 2.03 (3H, s, OCOCH₃); 1.25 (3H, d, 6.4 Hz, H1); 1.05 (3H, d, 6.8 Hz, H7).



Acetato de (2*S*, 3*R*, 4*S*)-2-(benciloxi)-4-metilhex-5-en-3-ilo (16C)⁶²

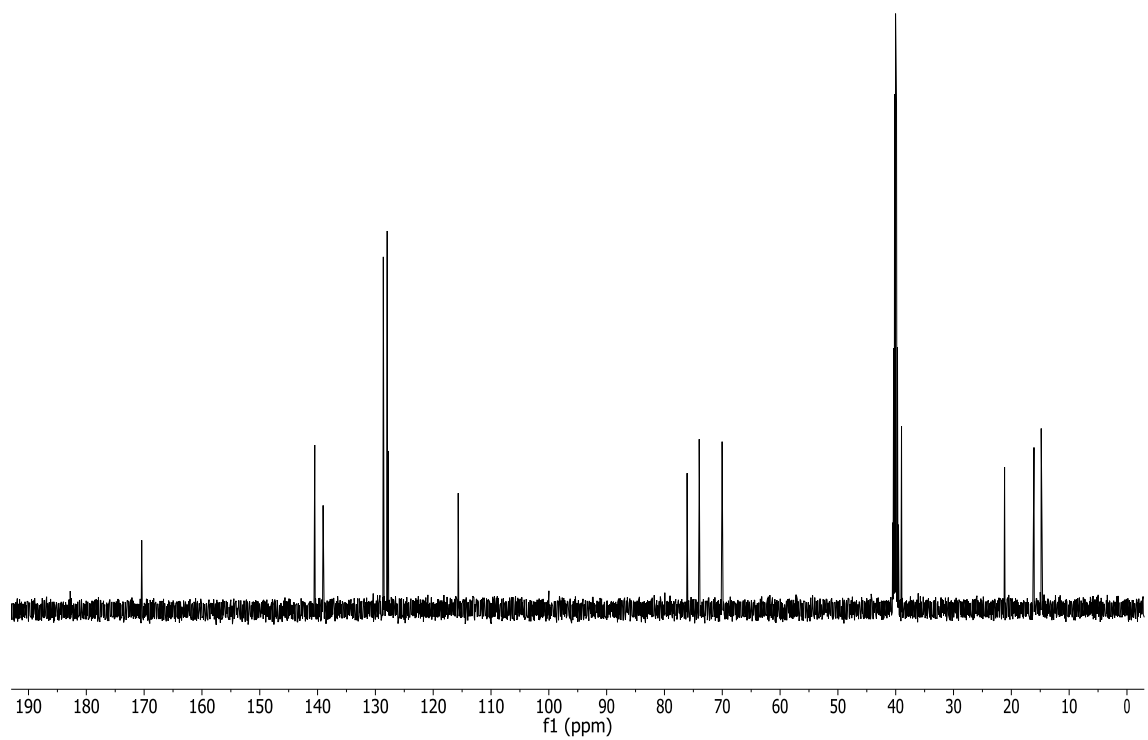
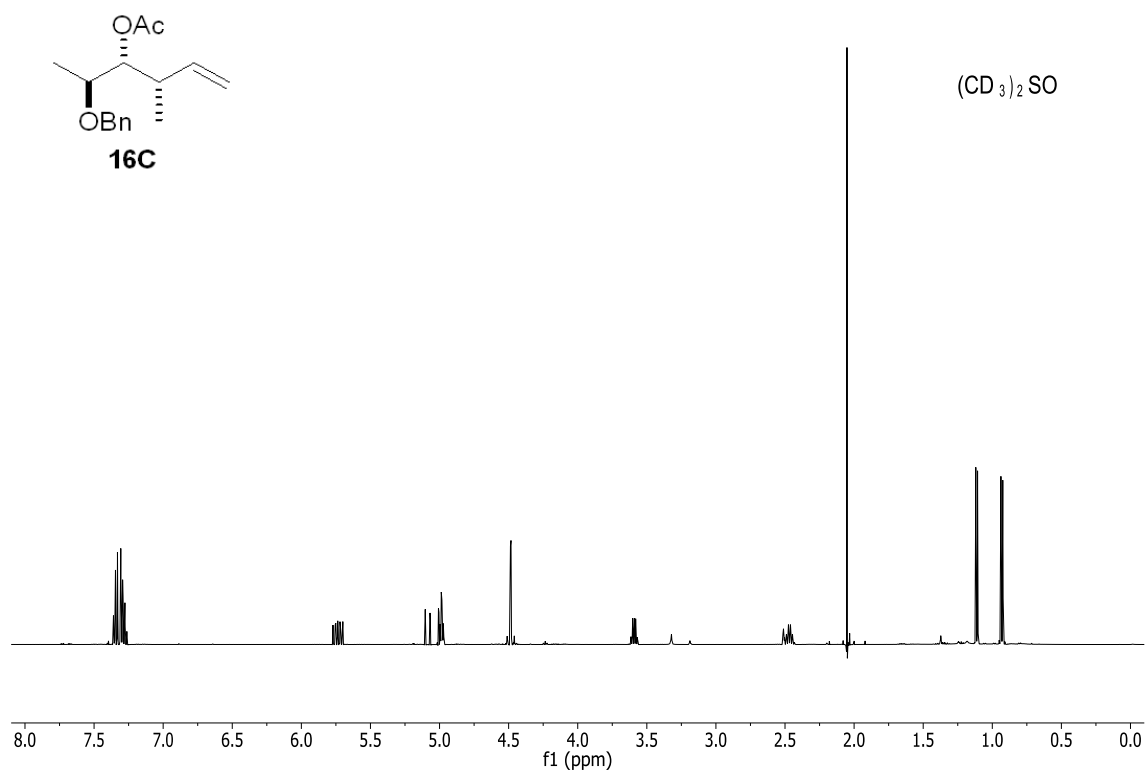


RMN-¹H (500 MHz, 298K, (CD₃)₂SO, δ_H ppm): 7.45-7.22 (5H, m, Ph); 5.74 (1H, m, H5); 5.10-5.07 (2H, m, H6); 4.99 (1H, m, H3); 4.48 (2H, s, CH₂Ph); 3.59 (1H, qd, 4.4 y 6.2 Hz, H2); 2.47 (1H, m, H4); 2.05 (3H, s, OCOCH₃); 1.11 (3H, d, 6.3 Hz, H1); 0.93 (3H, d, 6.6 Hz, H7).

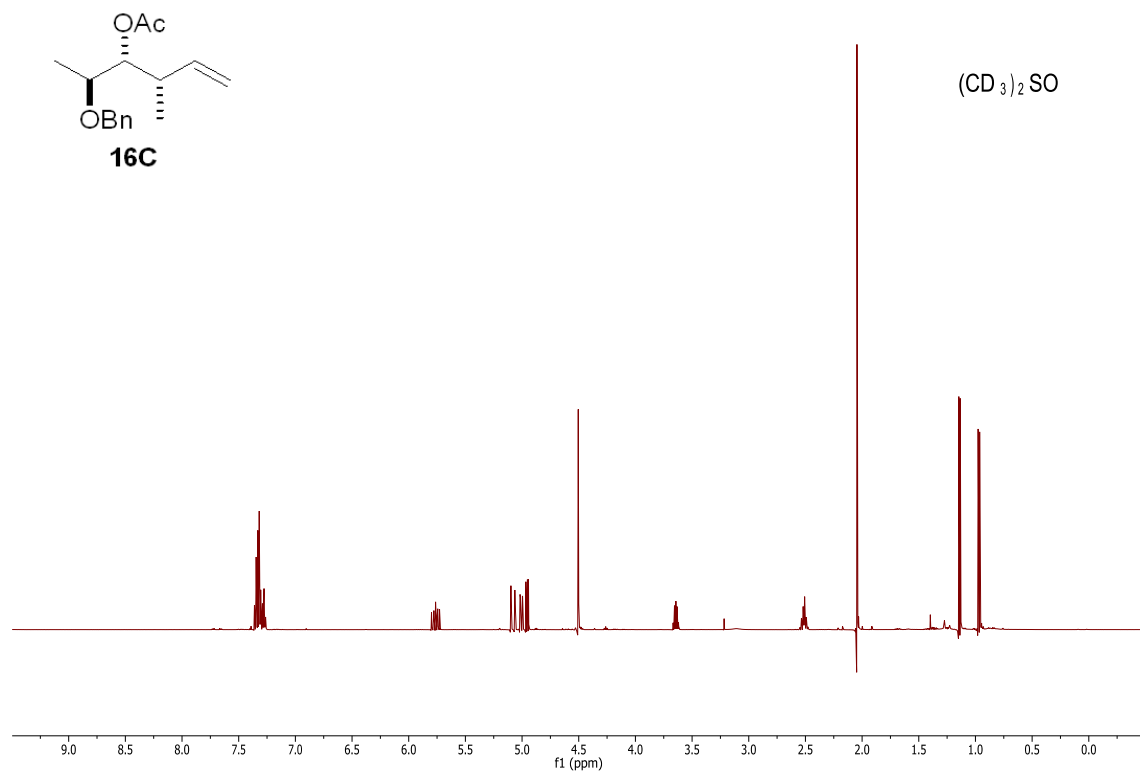
RMN-¹³C (125 MHz, 298K, (CD₃)₂SO, δ_C ppm): 169.9 (OCOCH₃); 140.0 (C5); 138.5, 128.1, 127.4, 127.3 (Ph); 115.2 (C6); 75.6 (C3); 73.5 (C2); 69.5 (CH₂Ph); 38.5 (C4); 20.7 (OCOCH₃); 15.6 (C1); 14.3 (C7).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 285.15 [M+Na]⁺

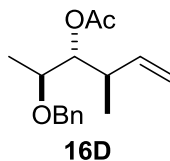
(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₆H₂₂O₃Na: 285.1461; encontrada: 285.1462.



RMN-¹H (500 MHz, 357.5K, (CD₃)₂SO, δ_H ppm): 7.45-7.22 (5H, m, Ph); 5.76 (1H, m, H5); 5.08-5.00 (2H, m, H6); 4.96 (1H, dd, 4.7 y 6.8 Hz, H3); 4.50 (2H, m, CH₂Ph); 3.64 (1H, dd, 4.7 y 6.2 Hz, H2); 2.52 (1H, m, H4); 2.01 (3H, s, OCOCH₃); 1.14 (3H, d, 6.3 Hz, H1); 0.93 (3H, d, 6.8 Hz, H7).



Acetato de (2*S*, 3*R*, 4*R*)-2-(benciloxi)-4-metilhex-5-en-3-ilo (16D)⁶²

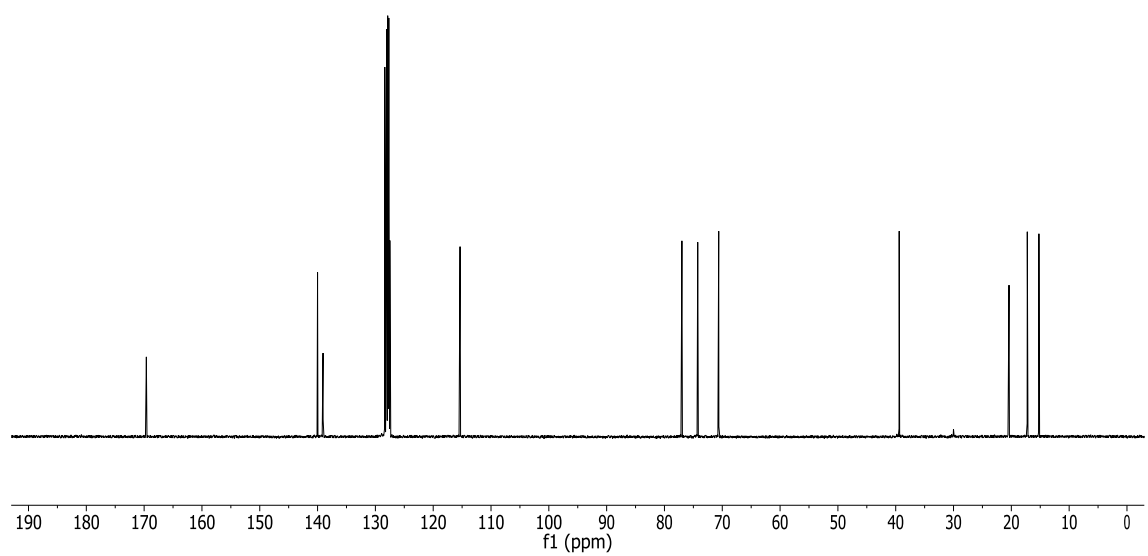
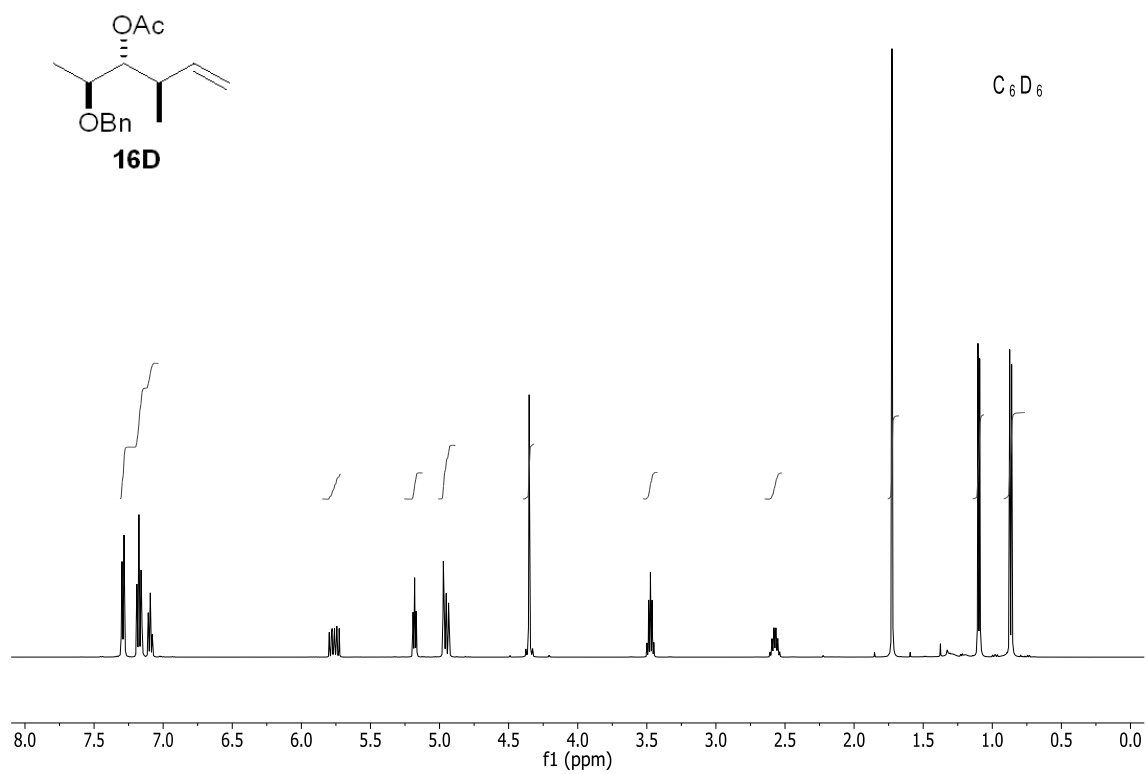


RMN-¹H (500 MHz, 298K, C₆D₆, δ_H ppm): 7.40-7.05 (5H, m, Ph); 5.76 (1H, m, H5); 5.18 (1H, t, 6.8 Hz, H3); 5.05-4.90 (2H, m, H6); 4.35 (2H, s, CH₂Ph); 3.47 (1H, p, 6.8 Hz, H2); 2.57 (1H, m, H4); 1.73 (3H, s, OCOCH₃); 1.10 (3H, d, 6.2 Hz, H1); 0.87 (3H, d, 6.9 Hz, H7).

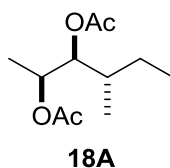
RMN-¹³C (125 MHz, 298K, C₆D₆, δ_C ppm): 169.6 (OCOCH₃); 140.0 (C5); 139.1, 128.4, 127.7, 127.5 (Ph); 115.4 (C6); 77.0 (C3); 74.2 (C2); 70.6 (CH₂Ph); 39.4 (C4); 20.4 (OCOCH₃); 17.2 (C7); 15.2 (C1).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 285.15 [M+Na]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₆H₂₂O₃Na: 285.1461; encontrada: 285.1463.



Diacetato de (2*S*, 3*S*, 4*S*)-4-metilhexano-2, 3-diilo (18A)⁶²

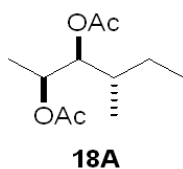


RMN-¹H (500 MHz, 298K, CD₂Cl₂, δ_H ppm): 5.11 (1H, qd, 4.3 y 6.5 Hz, H2); 4.76 (1H, dd, 4.3 y 7.5 Hz, H3); 2.06 (3H, s, OCOCH₃); 2.00 (3H, s, OCOCH₃); 1.68 (1H, dtd, 3.4, 7.5 y 9.2 Hz, H4); 1.43 (1H, m, H5l); 1.13 (3H, d, 6.5 Hz, H1); 1.09 (1H, m, H5h); 0.86 (3H, d, 3.4 Hz, H7); 0.86 (3H, t, 6.5 Hz, H6).

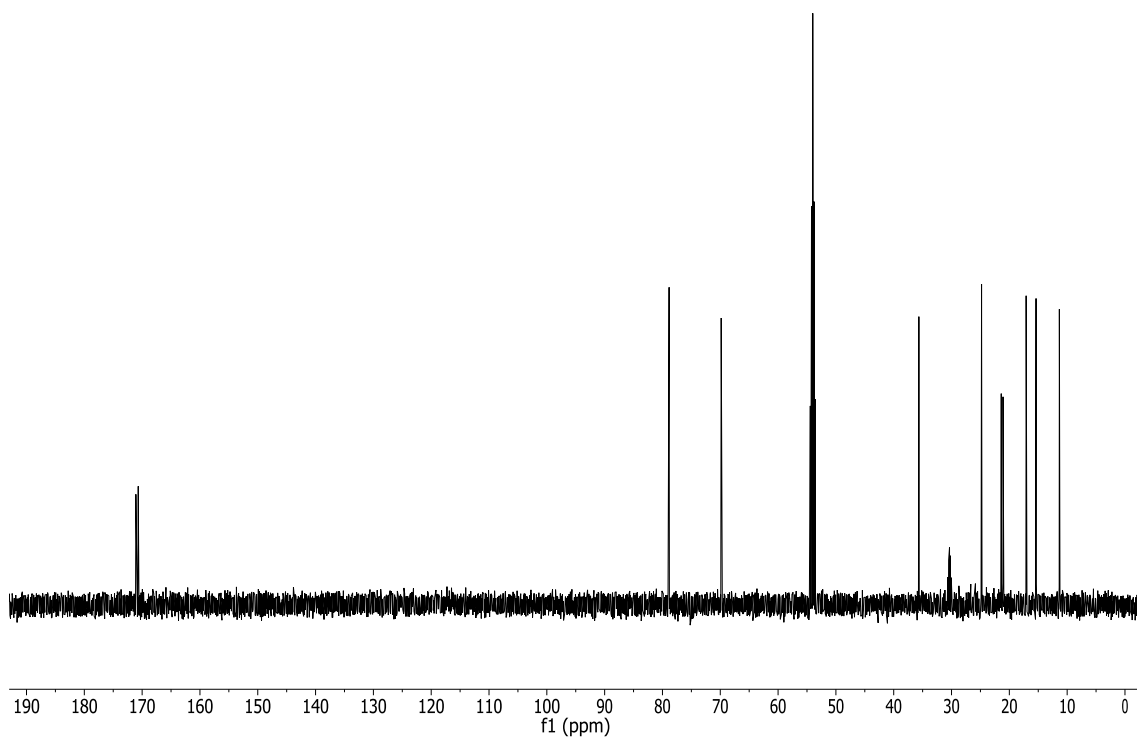
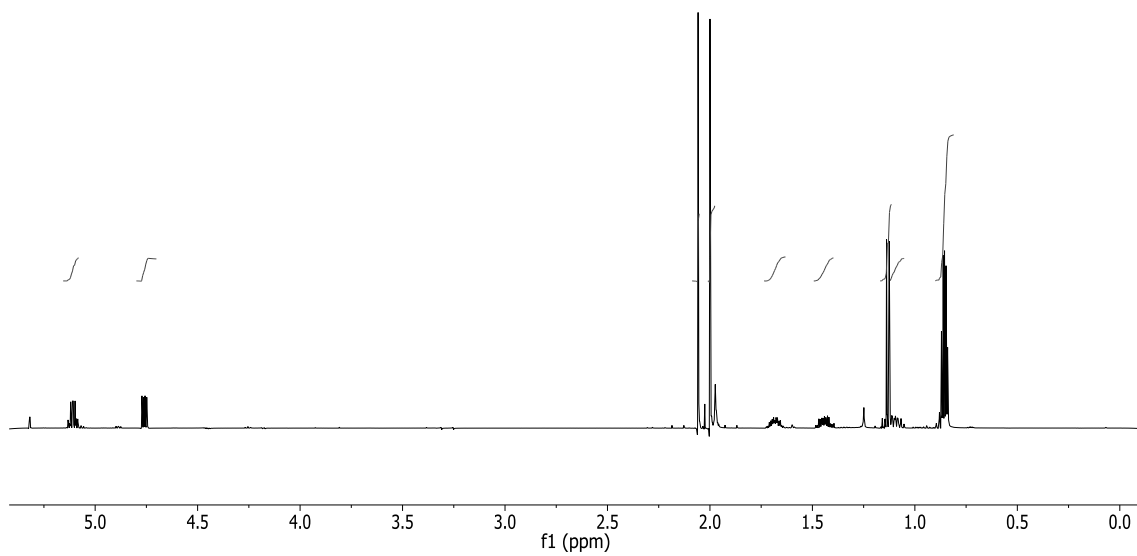
RMN-¹³C (125 MHz, 298K, CD₂Cl₂, δ_C ppm): 171.0 (OCOCH₃); 170.7 (OCOCH₃); 78.9 (C3); 69.8 (C2); 35.6 (C4); 24.8 (C5); 21.4 (OCOCH₃); 21.1 (OCOCH₃); 17.1 (C1); 15.4 (C7), 11.3 (C6).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 239.12 [M+Na]⁺

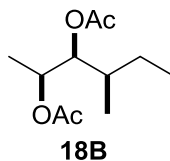
(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₁H₂₀O₄Na: 239.1253; encontrada: 239.1248.



CD₂Cl₂



Diacetato de (2S, 3S, 4R)-4-metilhexano-2, 3-diilo (18B)⁶²

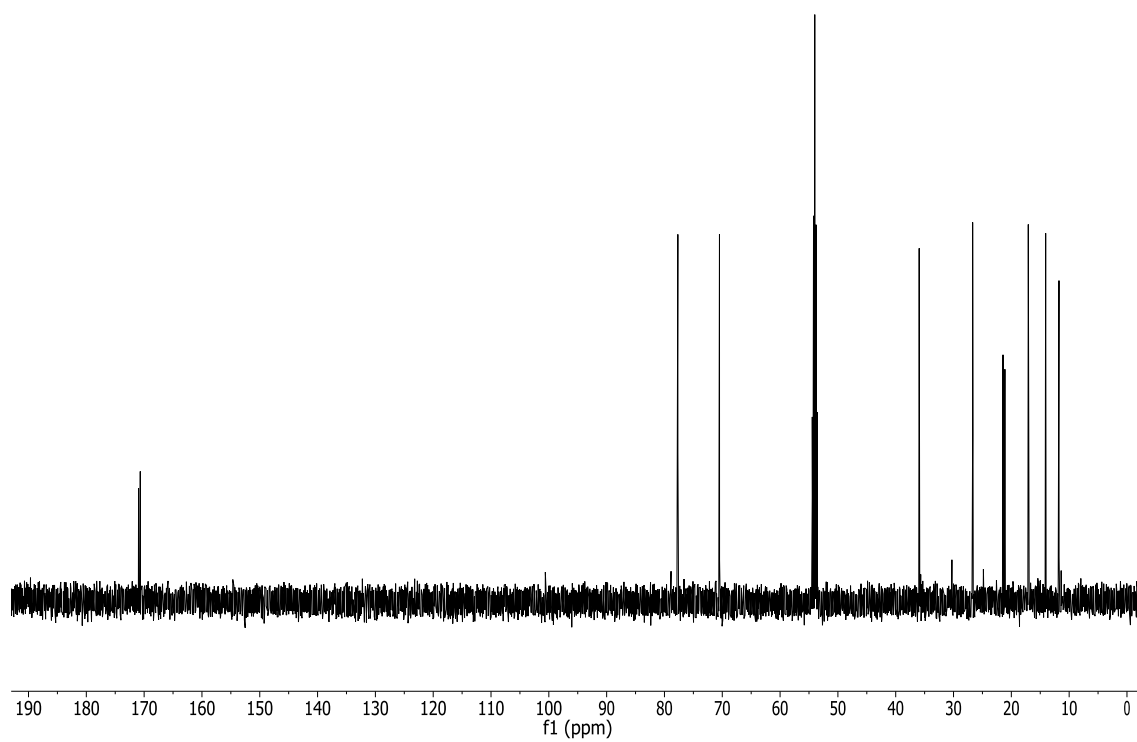
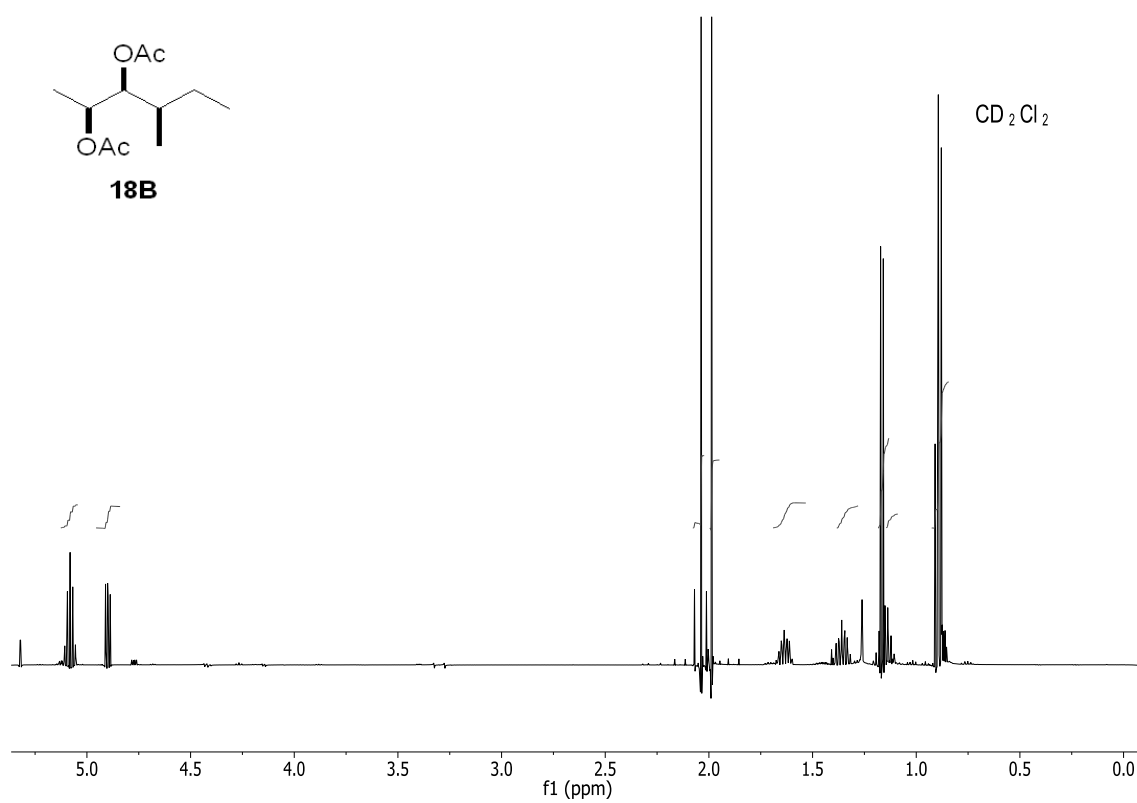


RMN-¹H (500 MHz, 298K, CD₂Cl₂, δ_H ppm): 5.08 (1H, m, H2); 4.90 (1H, dd, 5.0 y 6.4 Hz, H3); 2.04 (3H, s, OCOCH₃); 1.99 (3H, s, OCOCH₃); 1.62 (1H, m, H4); 1.36 (1H, m, H5l); 1.17 (3H, d, 6.5 Hz, H1); 1.15 (1H, m, H5h); 0.89 (3H, m, H7); 0.89 (3H, m, H6).

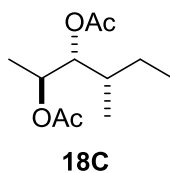
RMN-¹³C (125 MHz, 298K, CD₂Cl₂, δ_C ppm): 170.9 (OCOCH₃); 170.6 (OCOCH₃); 77.7 (C3); 70.5 (C2); 35.9 (C4); 26.7 (C5); 21.4 (OCOCH₃); 21.1 (OCOCH₃); 17.0 (C1); 14.0 (C7), 11.7 (C6).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 239.13 [M+Na]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₁H₂₀O₄Na: 239.1253; encontrada: 239.1258.



Diacetato de (2*S*, 3*R*, 4*S*)-4-metilhexano-2, 3-diilo (18C)⁶²

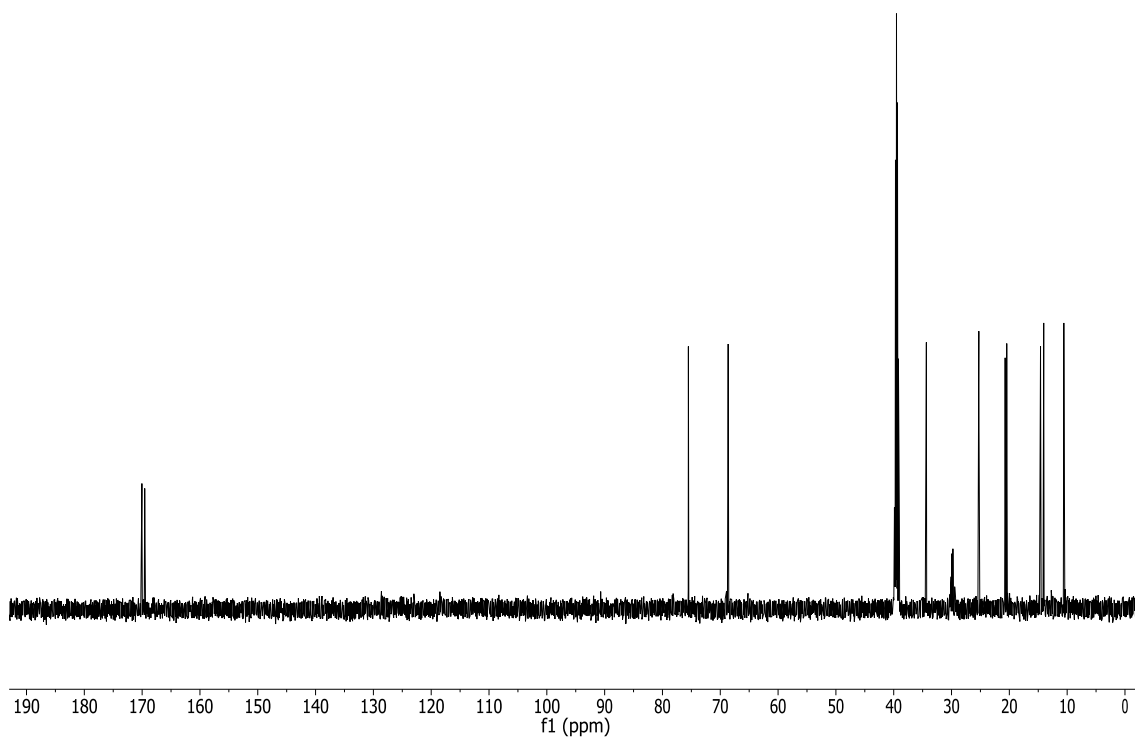
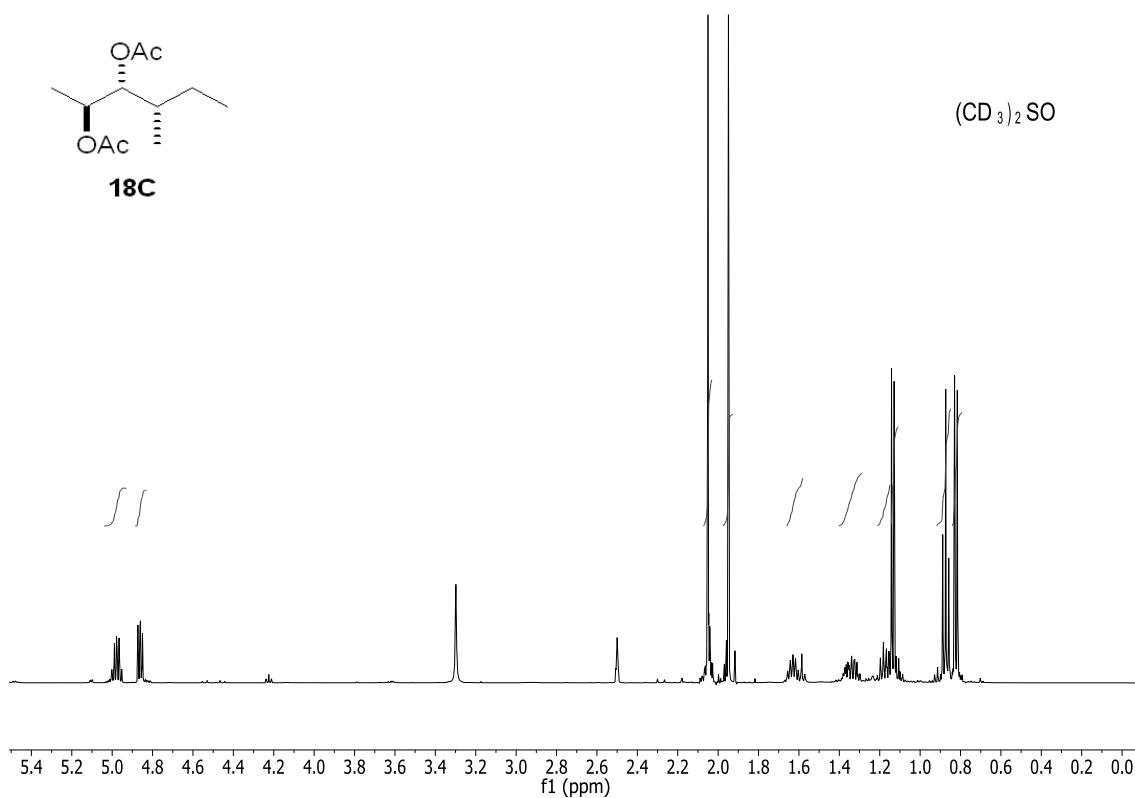


RMN-¹H (500 MHz, 298K, (CD₃)₂SO, δ_H ppm): 4.99 (1H, qd, 4.9 y 6.4 Hz, H2); 4.87 (1H, dd, 5.1 y 6.3 Hz, H3); 2.06 (3H, s, OCOCH₃); 1.96 (3H, s, OCOCH₃); 1.64 (1H, m, H4); 1.35 (1H, m, H5l); 1.18 (1H, m, H5h); 1.15 (3H, d, 6.5 Hz, H1); 0.88 (3H, t, 7.4 Hz, H6); 0.89 (3H, d, 6.8 Hz, H7).

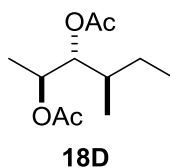
RMN-¹³C (125 MHz, 298K, (CD₃)₂SO, δ_C ppm): 170.0 (OCOCH₃); 169.6 (OCOCH₃); 75.5 (C3); 68.6 (C2); 34.4 (C4); 25.3 (C5); 20.7 (OCOCH₃); 20.4 (OCOCH₃); 14.6 (C1); 14.1 (C7), 10.6 (C6).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 239.13 [M+Na]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₁H₂₀O₄Na: 239.1253; encontrada: 239.1263.



Diacetato de (2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-metilhexano-2, 3-diilo (18D)⁶²

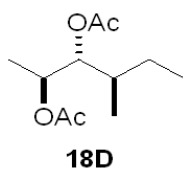


RMN-¹H (500 MHz, 298K, (CH₃)₂SO, δ_H ppm): 5.01 (1H, qd, 3.7 y 6.6 Hz, H2); 4.83 (1H, dd, 3.7 y 8.6 Hz, H3); 2.06 (3H, s, OCOCH₃); 1.93 (3H, s, OCOCH₃); 1.59 (1H, m, H4); 1.43 (1H, m, H5l); 1.15 (3H, d, 6.6 Hz, H1); 1.05 (1H, m, H5h); 0.88 (3H, d, 6.8 Hz, H7), 0.82 (3H, t, 7.5 Hz, H6).

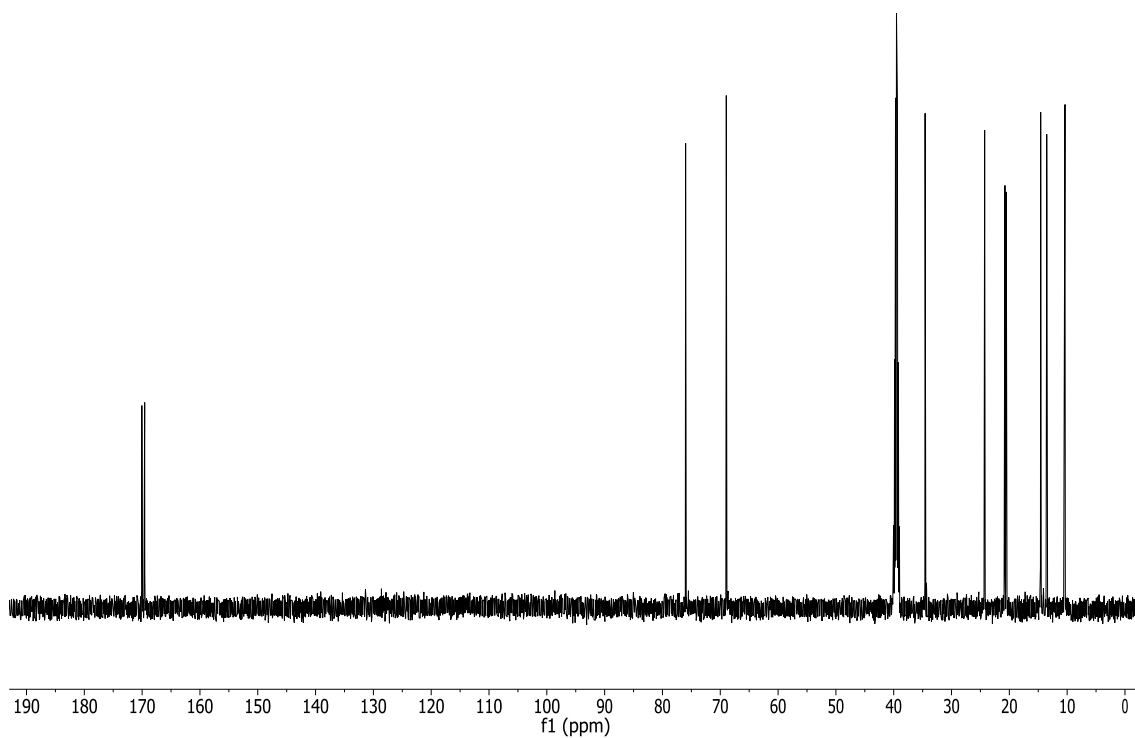
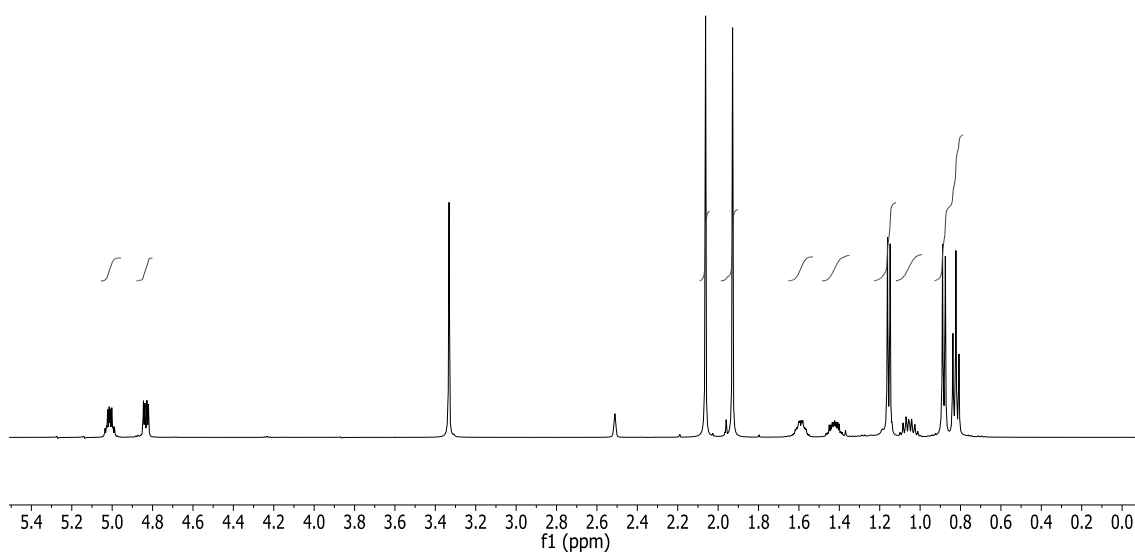
RMN-¹³C (125 MHz, 298K, (CH₃)₂SO, δ_C ppm): 170.0 (OCOCH₃); 169.5 (OCOCH₃); 76.0 (C3); 69.0 (C2); 34.6 (C4); 24.3 (C5); 20.8 (OCOCH₃); 20.5 (OCOCH₃); 14.6 (C7); 13.5 (C1); 10.4 (C6).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 239.13 [M+Na]⁺

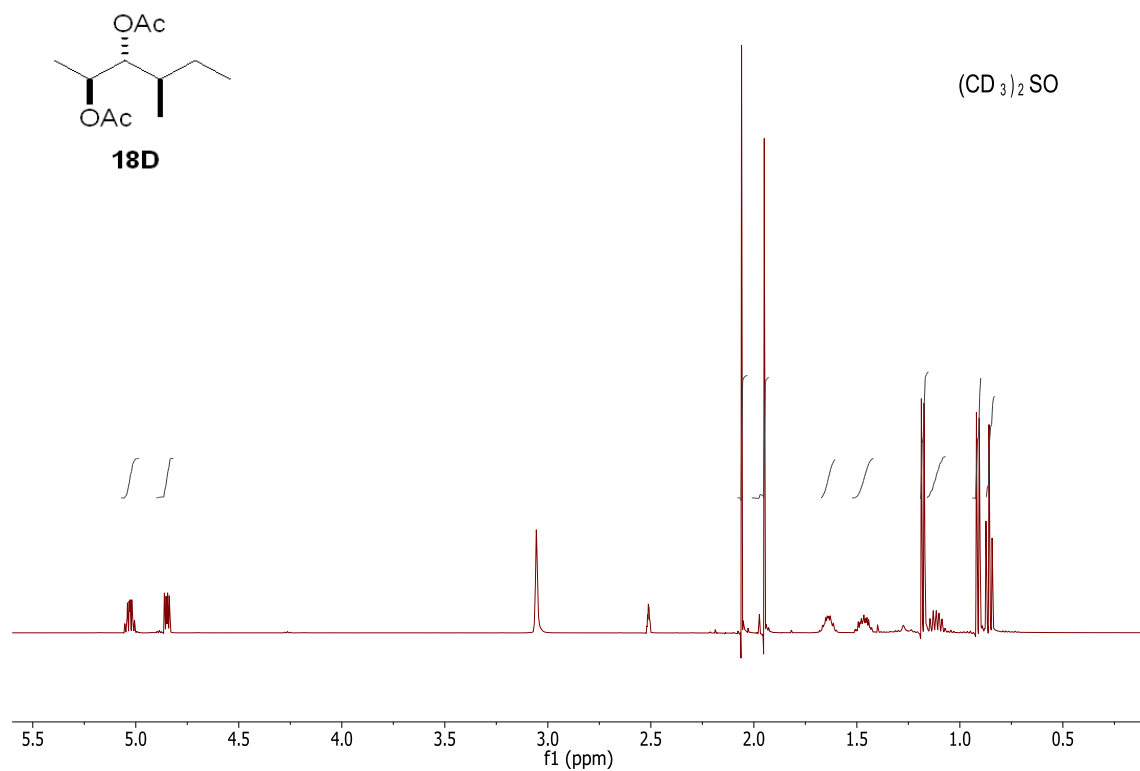
(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₁H₂₀O₄Na: 239.1253; encontrada: 239.1251.



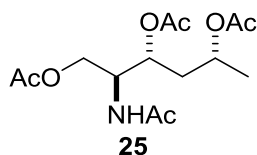
$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$



RMN-¹H (500 MHz, 360K, (CH₃)₂SO, δ_H ppm): 5.03 (1H, m, H2); 4.83 (1H, dd, 4.1 y 7.9 Hz, H3); 2.06 (3H, s, OCOCH₃); 1.95 (3H, s, OCOCH₃); 1.63 (1H, m, H4); 1.47 (1H, m, H5l); 1.18 (3H, d, 6.5 Hz, H1); 0.96 (1H, m, H5h); 0.91 (3H, d, 6.8 Hz, H7), 0.86 (3H, t, 7.4 Hz, H6).



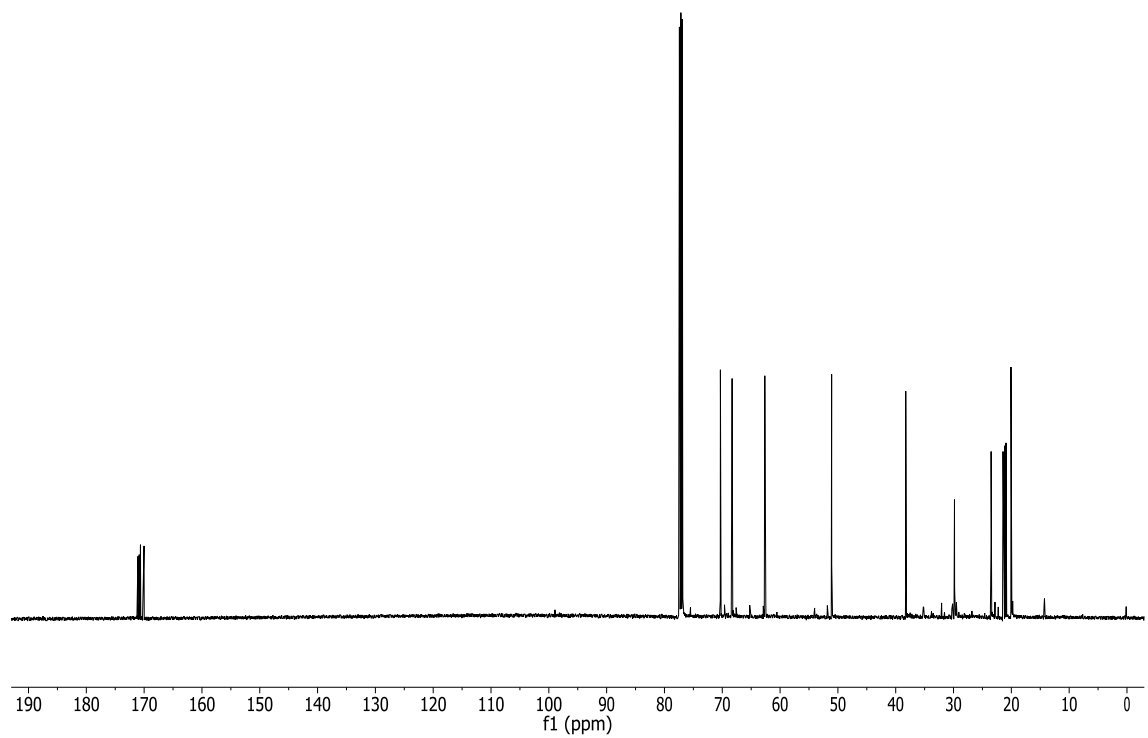
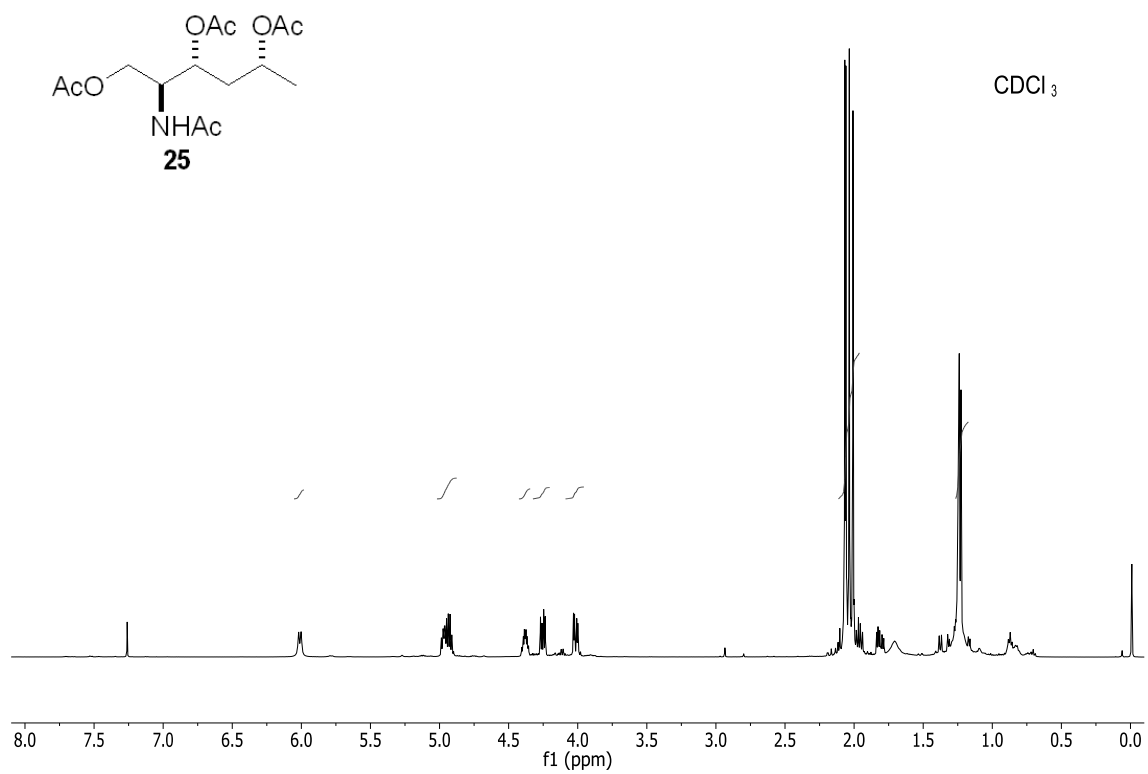
Triacetato de (2*S*, 3*R*, 5*R*)-2-acetamidohexano-1, 3, 5-triilo (25)⁶⁵



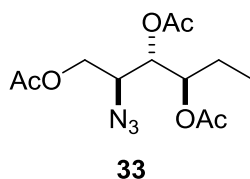
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 6.01 (1H, d, 9.1 Hz, NH); 4.97 (1H, m, H3); 4.94 (1H, m, H5); 4.38 (1H, m, H2); 4.25 (1H, dd, 5.6 y 11.7 Hz, H1l); 4.02 (1H, dd, 3.8 y 11.7 Hz, H1h); 2.07, 2.06, 2.03, 2.00 (3H, s, OCOCH₃ ó NCOCH₃); 1.96 (1H, ddd, 1.4, 7.9 y 14.5, H4l); 1.81 (1H, ddd, 4.6, 6.4 y 14.5, H4h); 1.23 (3H, d, 6.3 Hz, H6).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 171.1, 170.9, 170.6, 170.0 (OCOCH₃ y NCOCH₃); 70.3 (C3); 68.3 (C5); 62.6 (C1); 51.1 (C2); 38.3 (C4); 23.5, 21.4, 21.1, 20.9 (OCOCH₃ y NCOCH₃); 20.1 (C6).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 318.19 [M+H]⁺

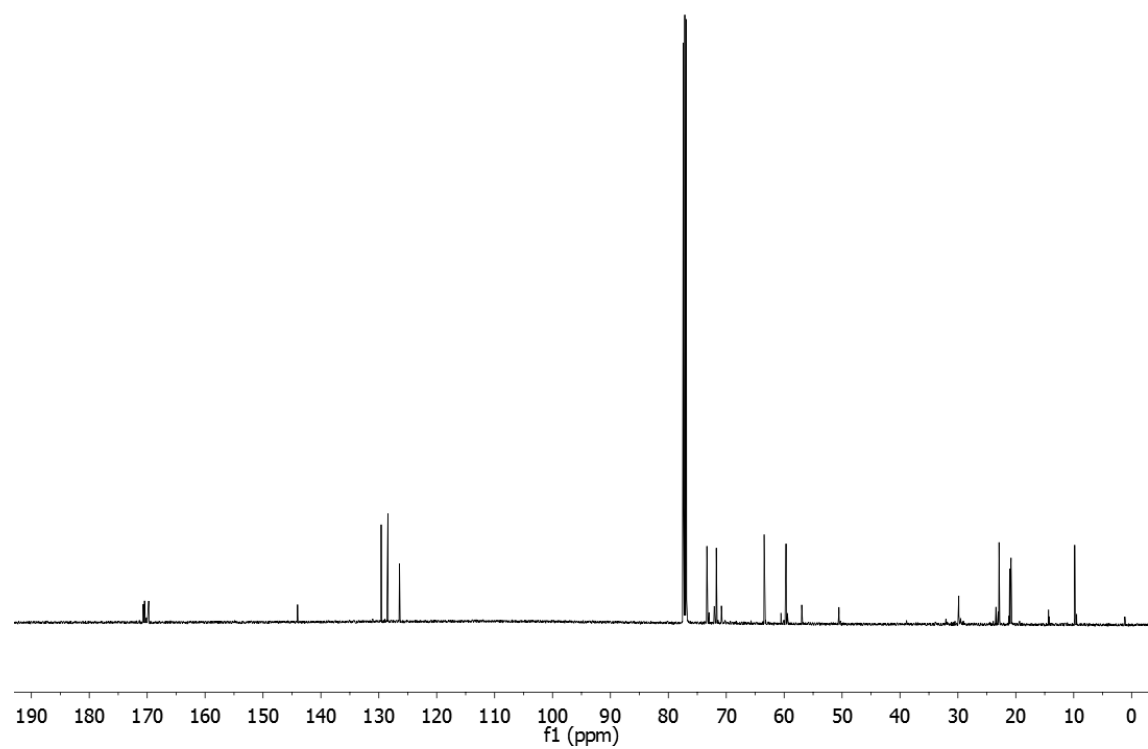
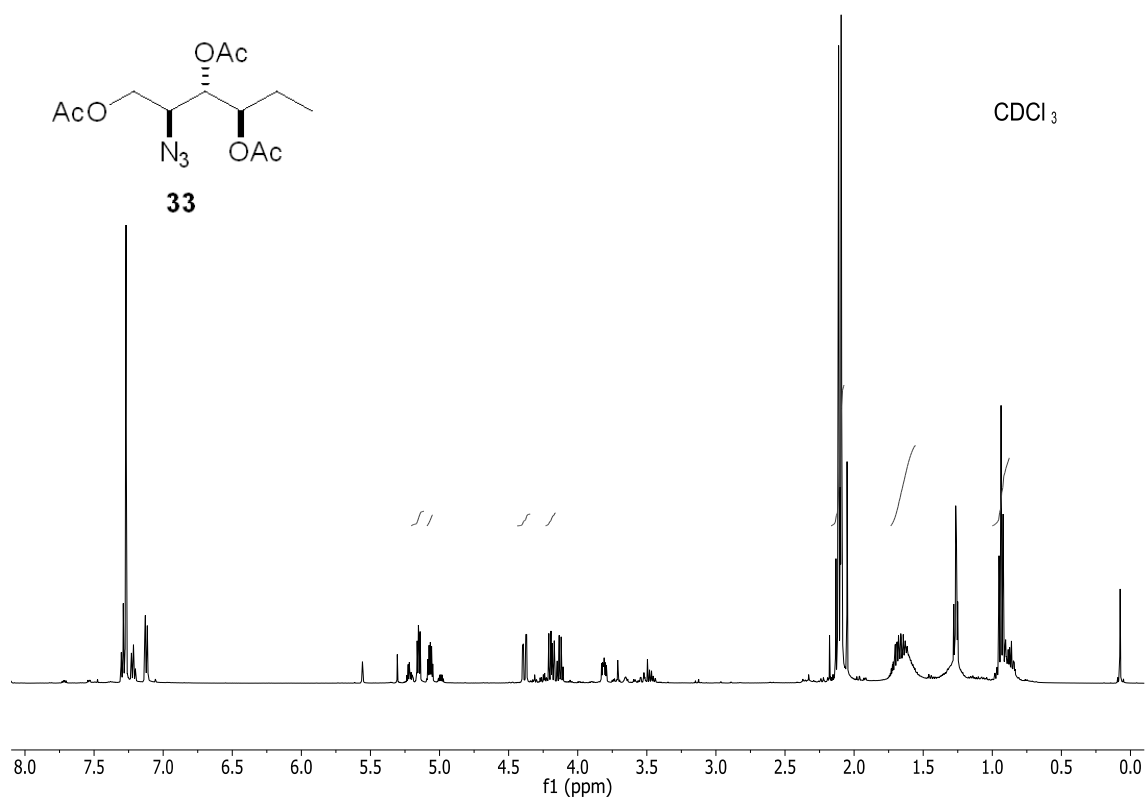


Triacetato de (2*S*, 3*S*, 4*R*)-2-azidohexano-1, 3, 4-triilo (33)⁶⁶

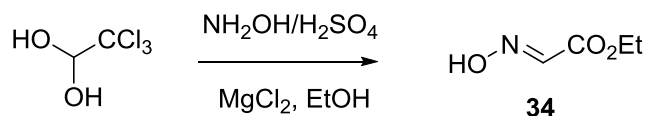


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 5.15 (1H, dd, 4.5 y 6.3 Hz, H3); 5.07 (1H, dt, 4.3 y 8.8 Hz, H4); 4.38 (1H, dd, 3.2 y 11.8 Hz, H1h); 4.19 (1H, dd, 7.9 y 11.8 Hz, H1h); 3.81 (1H, ddd, 3.1, 6.2 y 7.9 Hz, H2); 2.11 (3H, s, OCOCH₃); 2.09 (3H, s, OCOCH₃); 2.09 (3H, s, OCOCH₃); 1.76-1.59 (2H, m, H5); 0.94 (3H, t, 7.4 Hz, H6).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 170.7, 170.5, 169.7 (OCOCH₃); 73.3 (C4); 72.1 (C3); 63.5 (C1); 59.7 (C2); 22.9 (C5); 21.1, 20.9, 20.8 (OCOCH₃); 9.8 (C6).



(E)-2-(Hidroxiimino)acetato de etilo (34)⁶⁸



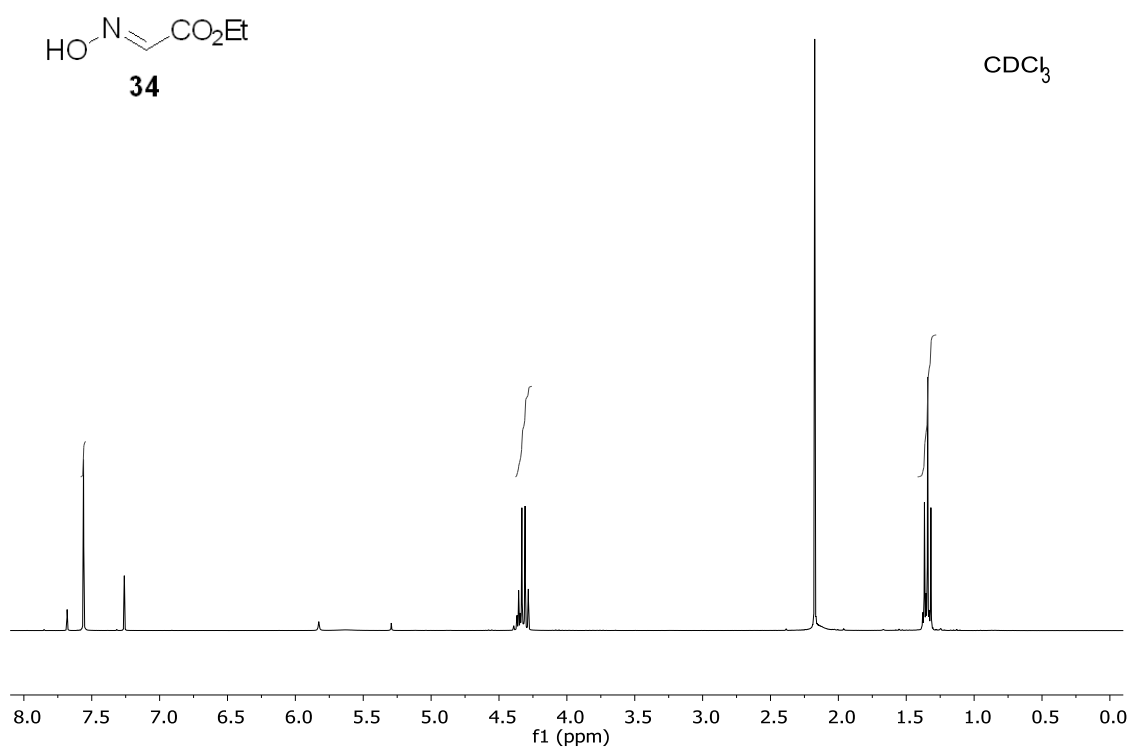
Se disolvieron 4 g (24.16 mmol) de 2,2,2-tricloro-1,1-etanodiol en 50 mL de etanol y se añadieron 1.27 g de cloruro de magnesio (26.57 mmol) y 2.9 g de sulfato de hidroxilamina (28.99 mmol). La mezcla resultante se agitó a 78°C durante 6 días.

A continuación, se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo resultante se disolvió en agua y se extrajo con éter. Se lavó con una disolución de NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente, obteniéndose 2.77 g (97 %) de (E)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (**34**) como un aceite transparente.

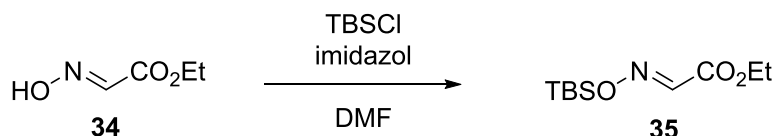
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.56 (1H, s, CH=N-OH); 4.32 (2H, q, 7.1 Hz, CH₂CH₃); 1.34 (3H, t, 7.1 Hz, CH₂CH₃).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 140.03 [M+Na]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₄H₇NO₃Na: 140.0318; encontrada: 140.0318.



(E)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)imino)acetato de etilo (35)⁶⁷



A una disolución de (*E*)-2-(hidroxiimino)acetato de etilo (**34**) (2.77 g, 23.66 mmoles) en dimetilformamida (30 mL) a 0 °C bajo argón, se añadió cloruro de *tert*-butilclorodimetilsilano (9.75 g, 35.49 mmol) e imidazol (4.83 g, 70.98 mmol). La mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 46 horas.

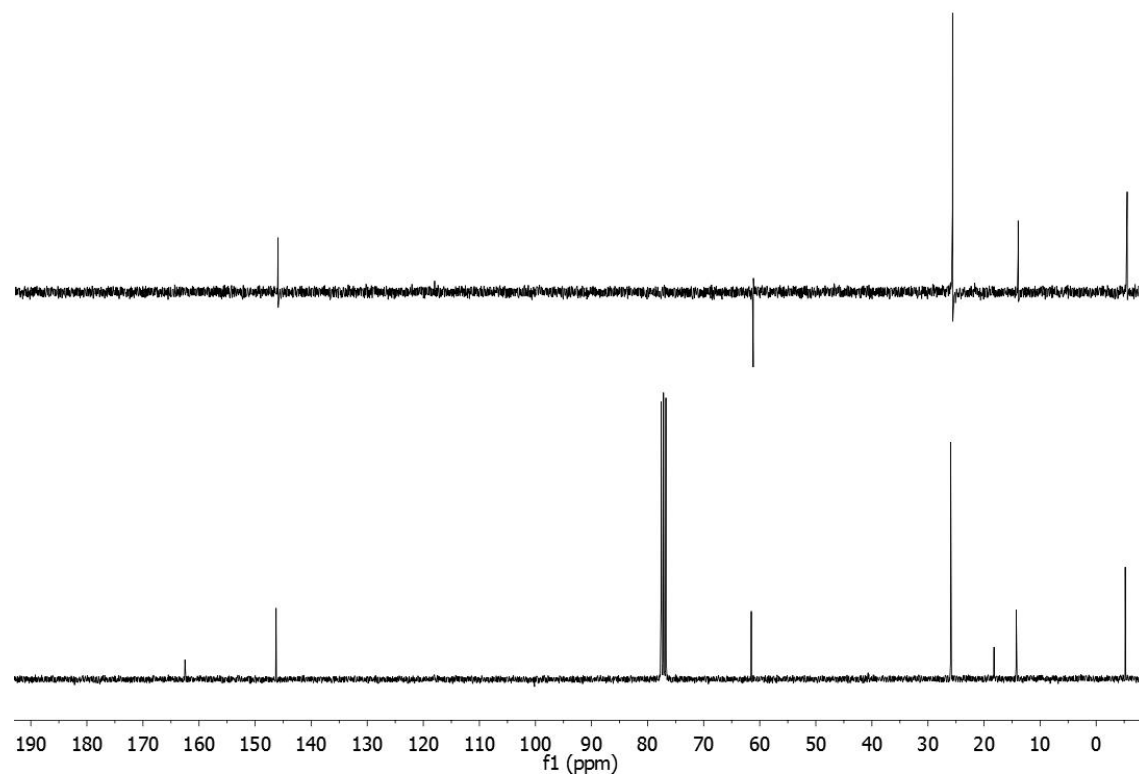
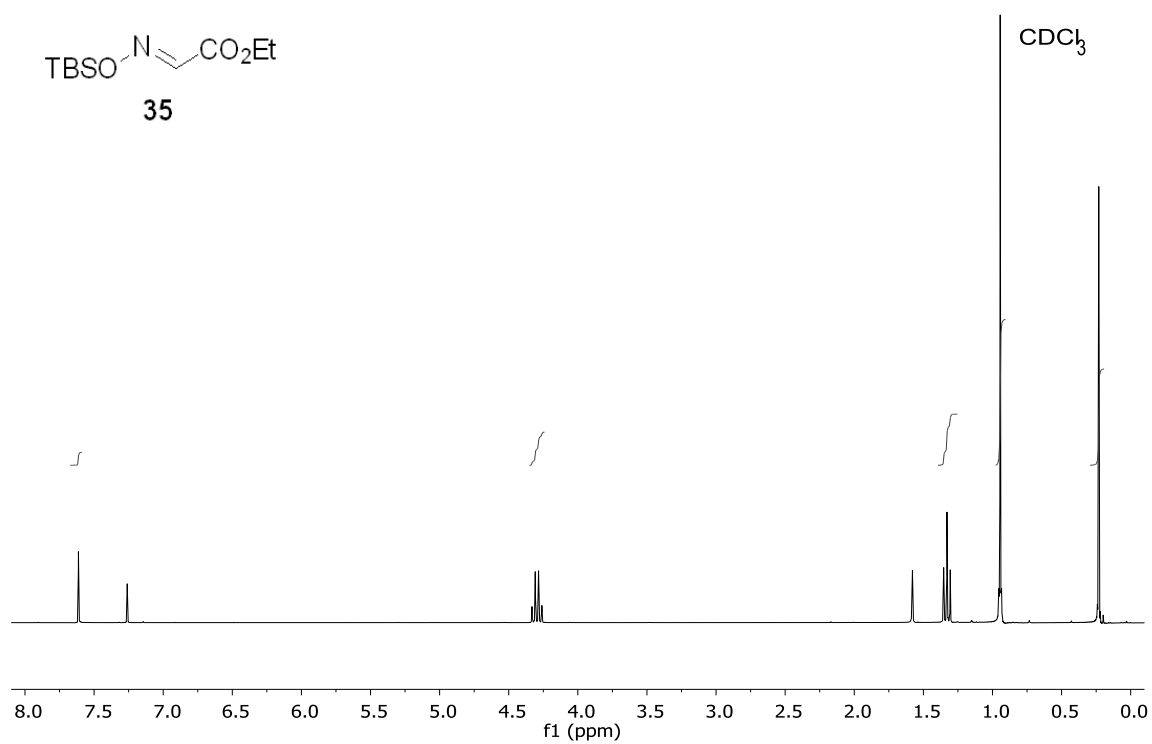
Transcurrido ese tiempo, se dejó alcanzar temperatura ambiente y a continuación se eliminó el disolvente en el rotavapor. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó y se eliminó el disolvente, obteniéndose un aceite transparente que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 95:5). Se obtuvieron 2.54 g (46%) de (*E*)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)imino)acetato de etilo (**35**) como un aceite transparente.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.61 (1H, s, CH=N); 4.30 (2H, q, 7.1 Hz, CH₂CH₃); 1.33 (3H, t, 7.1 Hz, CH₂CH₃), 0.94 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.23 (6H, s, CH₃).

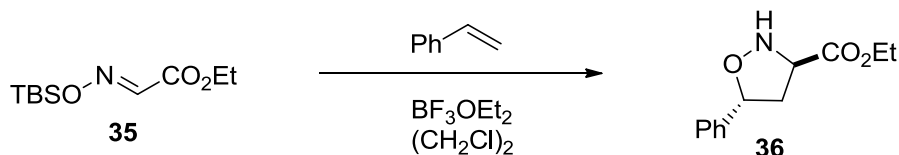
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 162.5 (COOEt); 146.2 (CH=N); 61.5 (CH₂CH₃); 25.9 (C(CH₃)₃); 18.2 (C(CH₃)₃); 14.3 (CH₂CH₃); -5.3 (CH₃).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 232.14 [M+H]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₀H₂₂NO₃Si: 232.1363; encontrada: 232.1372.



(3*R*, 5*R*)-5-Fenilisoxazolidina-3-carboxilato de etilo (36)⁶⁷



Se mezcló (*E*)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)imino)acetato de etilo (**35**) (1 g, 4.31 mmoles) con estireno (4.9 mL, 43.1 mmol), trifluoroboro eterato (1.17 mL, 9.48 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 22 horas.

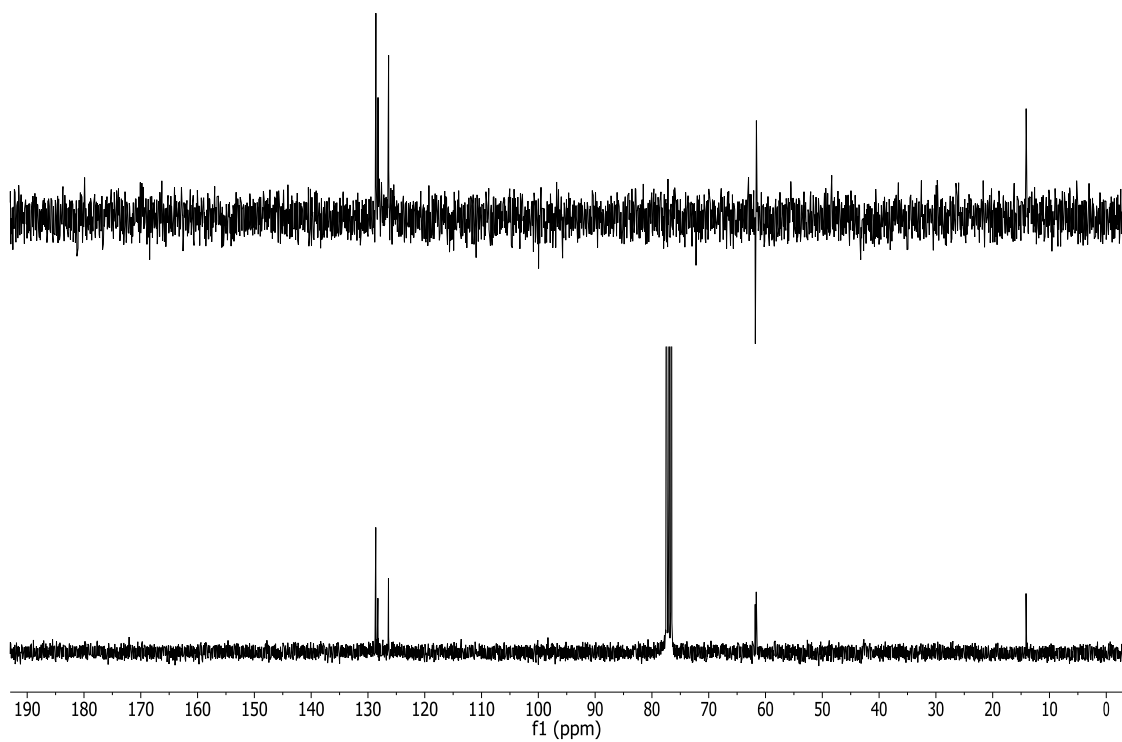
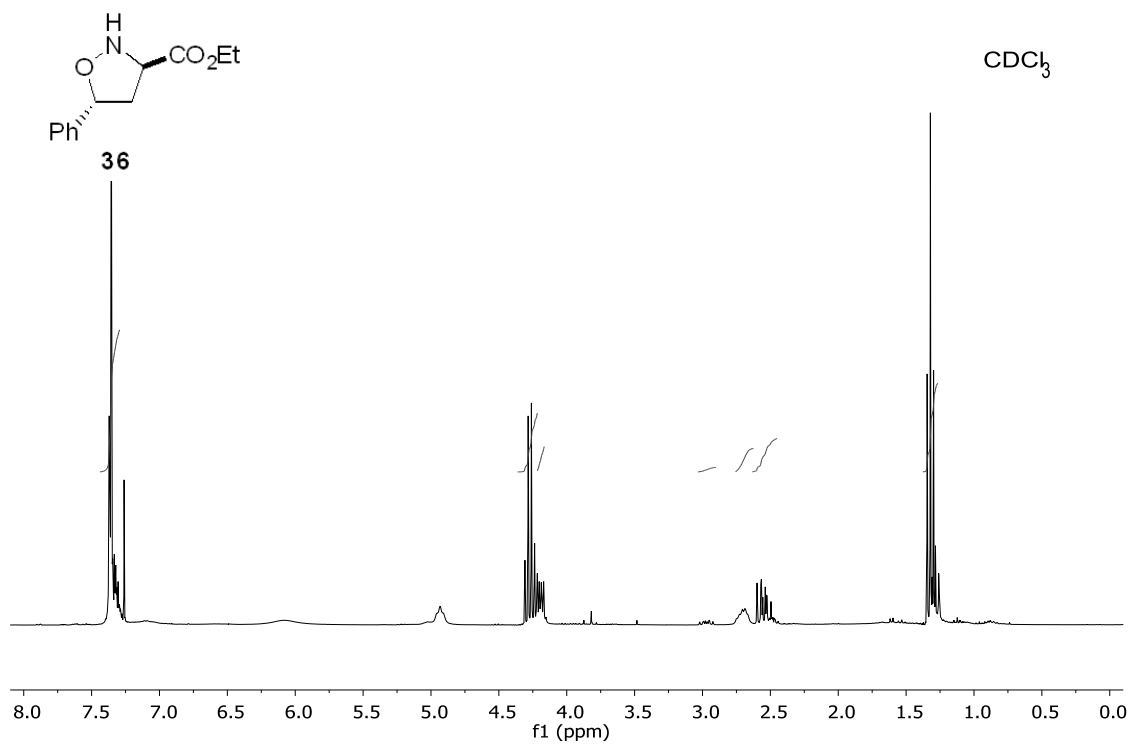
Transcurrido ese tiempo, se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se añadió NaHCO_3 a 0°C y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl , se secó con MgSO_4 y se eliminó el disolvente, obteniéndose un aceite viscoso que se purificó extrayéndolo durante una hora con metanol en caliente para eliminar las sales de boro. Se obtuvieron 258 mg de (3*R*, 5*R*)-5-fenilisoxazolidina-3-carboxilato de etilo (**36**) (27%) como un aceite transparente.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{H} ppm): 7.35 (5H, Ph); 4.92 (1H, sa, NH); 4.27 (2H, q, 7.1 Hz, CH_2CH_3), 4.19 (1H, m, H5), 2.96 (1H, ddd, 7.5, 9.05 y 12.7 Hz, H3), 2.70-2.54 (2H, m, H4l y H4h), 1.31 (3H, t, 7.1 Hz, CH_2CH_3).

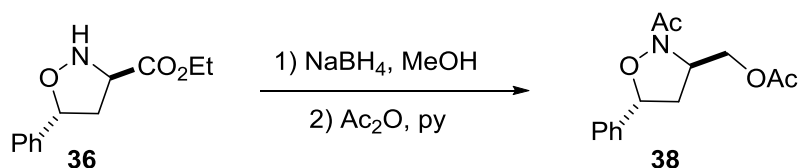
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{C} ppm): 172.1 (COOEt); 128.6, 128.4, 128.2 (Ph); 80.6 (C5); 61.8 (CH_2CH_3); 61.6 (C3), 42.6 (C4), 14.1 (CH_2CH_3).

(+)-LR-ESIMS m/z : 222.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(+)-HR-ESIMS: calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 222.1124; encontrada: 222.1133.



Acetato de ((3*R*, 5*R*)-2-acetil-5-fenilisoxazolidina-3-ilo)metilo (**38**)⁶⁷



A una disolución (3*R*, 5*R*)-5-fenilisoxazolidina-3-carboxilato de etilo (**36**) (200 mg, 0.90 mmol) en MeOH se añadió NaBH₄ (340 mg, 9 mmol) lentamente bajo argón a 0 °C. Se agitó a esa temperatura tres horas y se dejó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche.

Transcurrido ese tiempo, se eliminó el MeOH para dar lugar a un residuo que se distribuyó entre acetato de etilo y H₂O. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó con MgSO₄ y se eliminó el disolvente en el rotavapor. El producto obtenido se utilizó en el segundo paso sin purificación previa.

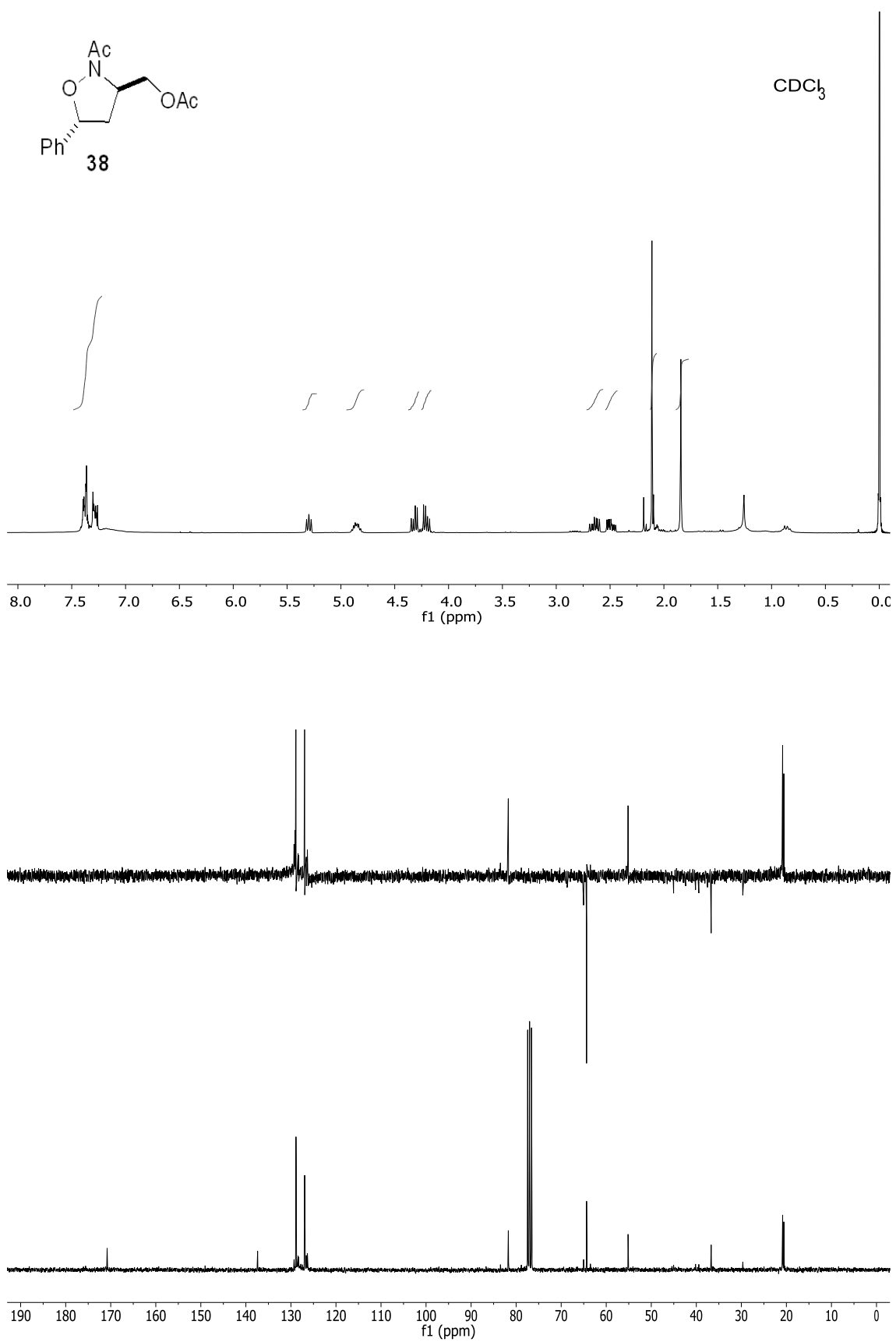
Se disolvieron 39 mg (0.22 mmoles) de dicho producto en una mezcla 1:1 de piridina (3 mL, 37.09 mmol) y anhídrido acético (3 mL, 31.68 mmol). Se dejó agitando a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido ese tiempo, se llevó el crudo a sequedad, obteniéndose 49 mg (85%) de acetato de (3*R*, 5*R*)-2-acetil-5-fenilisoxazolidina-3-ilo)metilo (**38**) como un aceite amarillo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.35 (5H, m, Ph); 5.30 (1H, t, 6.6 Hz, H5); 4.85 (1H, m, H3); 4.32 y 4.20 (2H, dd, 5.7 y 11.1 Hz, y dd, 5.8 y 11.1 Hz, CH₂OCOCH₃); 2.64 (1H, ddd, 2.6, 6.6 y 14.2 Hz, H4l); 2.49 (1H, ddd, 4.3, 6.6 y 14.2 Hz, H4h); 2.11 (3H, s, OCOCH₃), 1.84 (3H, s, NCOCH₃).

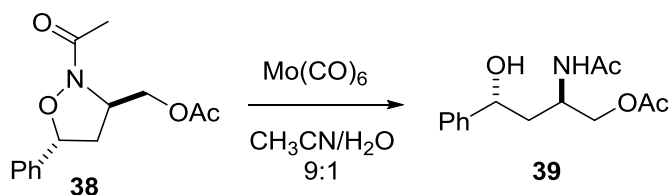
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 170.8 (OCOCH₃), 137.4, 129.0, 128.8, 126.9 (Ph), 81.7 (C5), 64.3 (CH₂), 55.1 (C3), 36.7 (C4), 20.8 (OCOCH₃), 20.5 (NCOCH₃).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 264.12 [M+H]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₂H₁₇NO₄: 264.1230; encontrada: 264.1239.



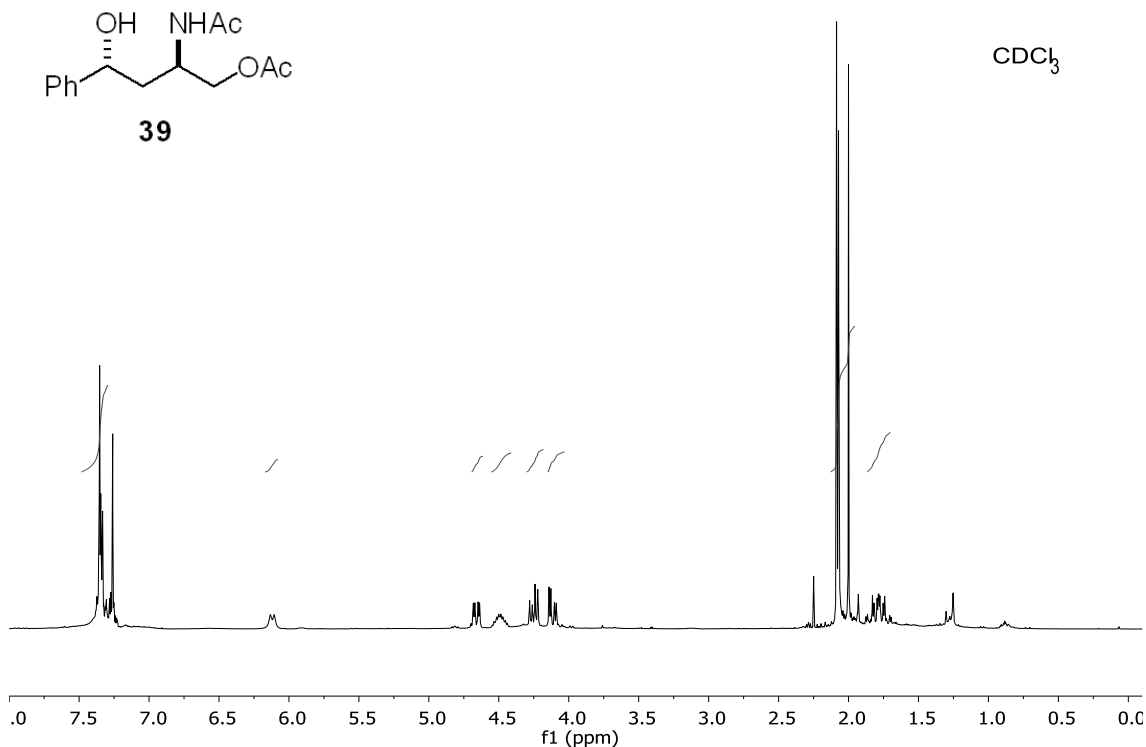
Acetato de (2*R*, 4*R*)-2-acetamido-4-hidroxi-4-fenilbutilo (**39**)⁶⁷



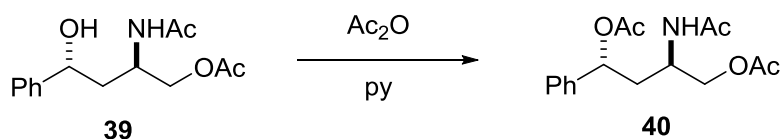
Se disolvieron 49 mg de acetato de (3*R*, 5*R*)-2-acetil-5-fenilisoxazolidina-3-ilo metilo (**38**) (0.186 mmol) en una mezcla 9:1 de acetonitrilo (3.6 mL) y agua (0.4 mL) y se añadieron 33 mg de molibdeno hexacarbonilo (0.186 mmol). Se calentó a 90°C durante 2.5 horas.

Transcurrido ese tiempo, se concentró en el rotavapor, para dar 45 mg de acetato de (2*R*, 4*R*)-2-acetamido-4-hidroxi-4-fenilbutilo (**39**) (91%) como un sólido marrón.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.35 (5H, m, Ph); 6.12 (1H, d, 8.5 Hz, OH); 4.66 (1H, dd, 3.3 y 10.2 Hz, H4); 4.49 (1H, m, H2); 4.25 (1H, dd, 5.8 y 11.6 Hz, H1l); 4.11 (1H, dd, 3.9 y 11.6 Hz, H1h); 2.08 (3H, s, OCOCH₃), 2.03 (3H, s, NCOCH₃); 1.78 (2H, m, H3l y H3h).



Diacetato de (1*R*, 3*R*)-3-acetamido-1-fenilbutano-1,4-diilo (**40**)⁶⁷



Se disolvió acetato de (2*R*,4*R*)-2-acetamido-4-hidroxi-4-fenilbutilo (**39**) (40 mg, 0.150 mmol) en una mezcla 1:1 de anhídrido acético y piridina (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente 12 horas.

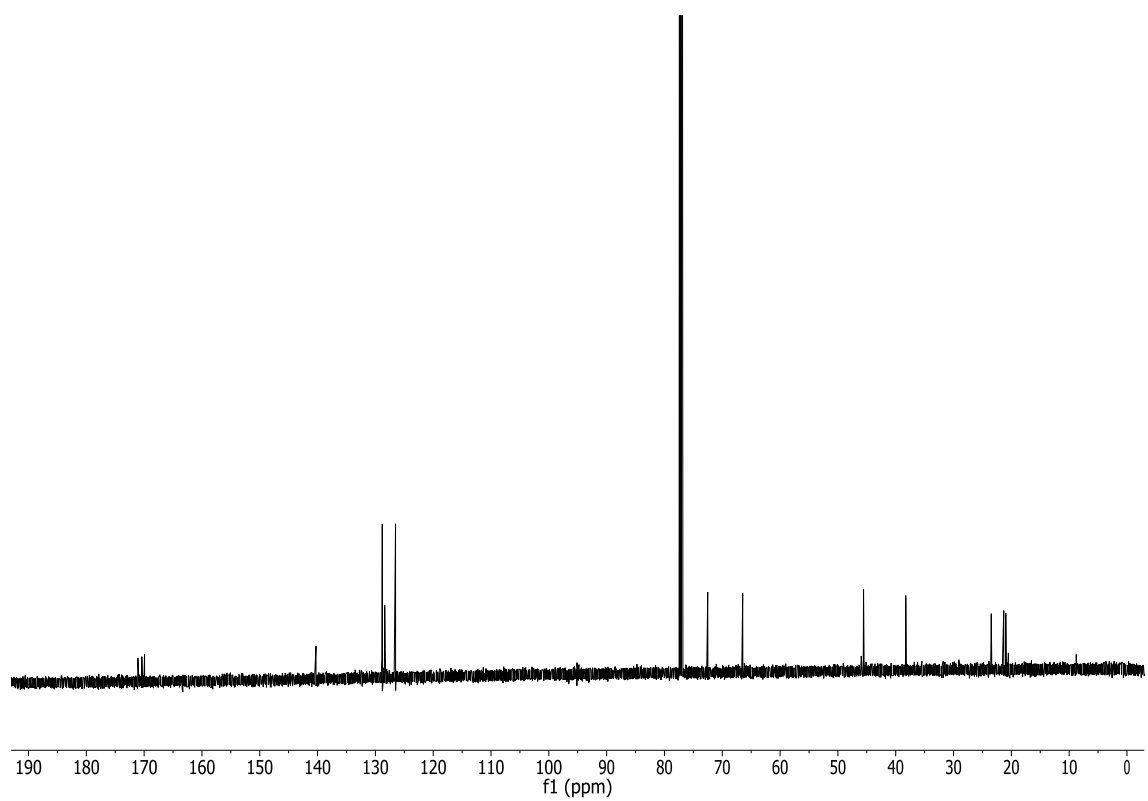
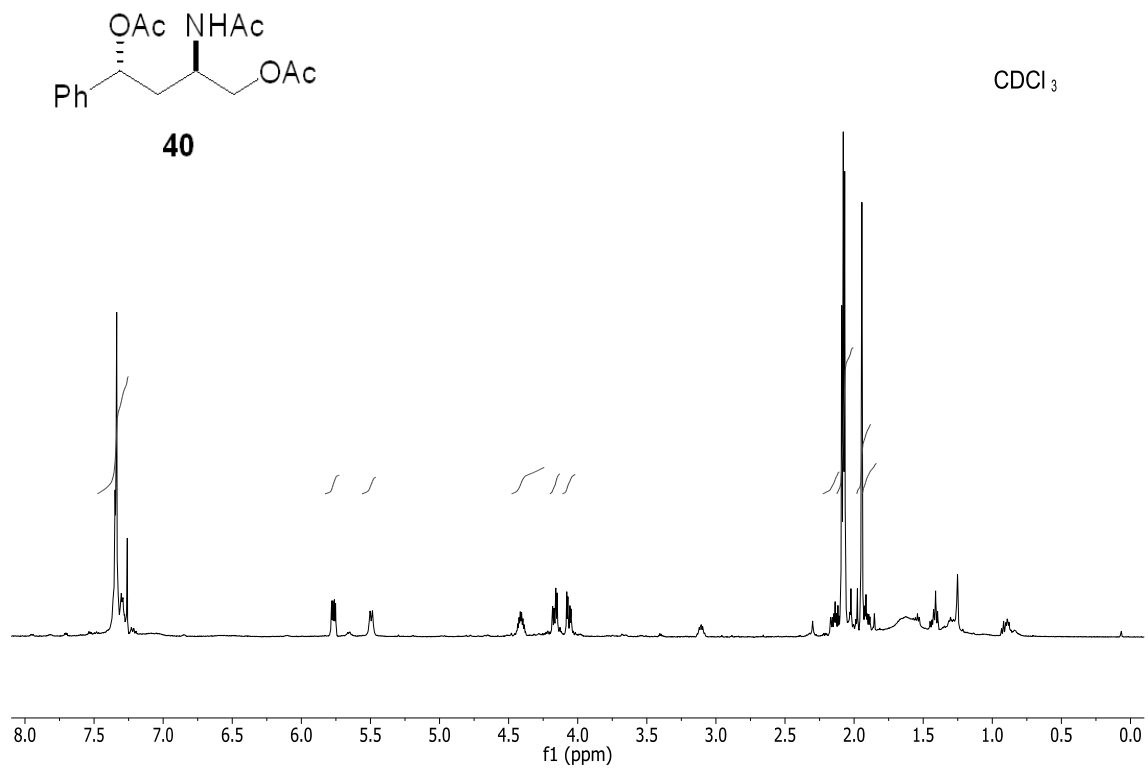
Transcurrido ese tiempo, se concentró la mezcla en el rotavapor y se obtuvo (1*R*, 3*R*)-3-acetamido-1-fenilbutano-1,4-diilo (**40**) como un aceite marrón (20 mg, 20%).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.35 (5H, m, Ph); 5.77 (1H, dd, 4.3 y 10.0 Hz, H1); 5.49 (1H, d, 9.0 Hz, NH); 4.41 (1H, m, H3); 4.16 (1H, dd, 4.9 y 11.3 Hz, H4l); 4.06 (1H, dd, 4.1 y 11.3 Hz, H4h); 2.14 (1H, ddd, 4.3, 10.1 y 14.5 Hz, H2l); 2.09 (3H, s, OCOCH₃); 2.08 (3H, s, OCOCH₃); 1.94 (3H, s, NHCOCH₃); 1.91 (1H, m, H2h).

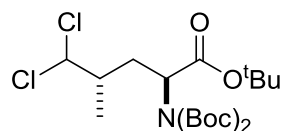
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 171.0, 170.3, 169.9 (OCOCH₃ y NHCOCH₃), 140.2, 128.8, 128.3, 126.5 (Ph), 72.5 (C1), 66.4 (C2), 45.5 (C3), 38.2 (C2), 23.4, 21.3 y 20.9 (OCOCH₃ y NCOCH₃).

(+)-**LR-ESIMS** *m/z*: 330.13 [M+Na]⁺

(+)-**HR-ESIMS**: calculada para C₁₆H₂₁NO₅Na: 330.1311; encontrada: 330.1313.



(2*S*, 4*S*)-2-(Bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5-dicloro-4-metilpentanoato de *tert*-butilo (41)⁷¹



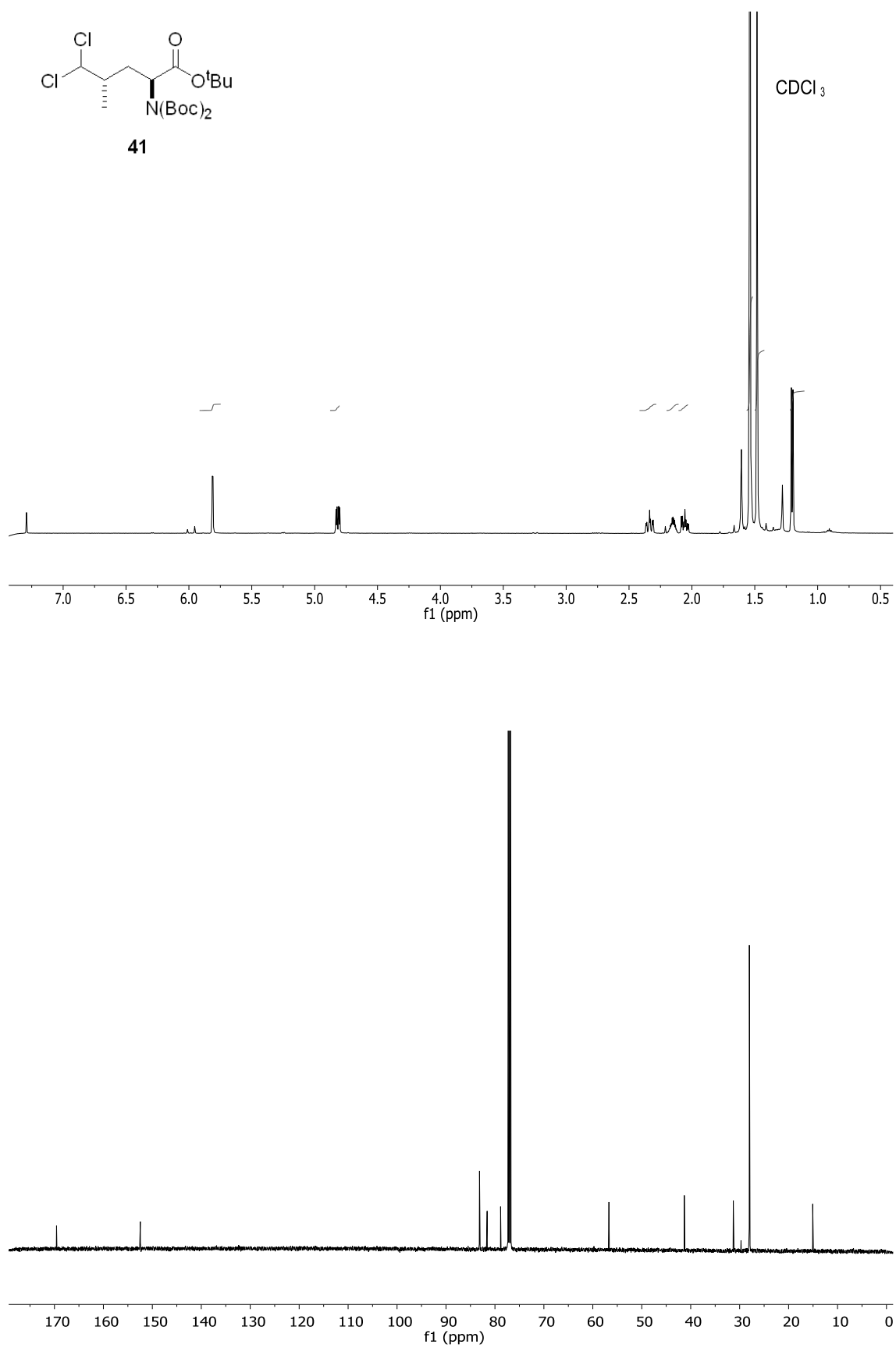
41

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 5.78 (1H, d, 3.1 Hz, H5); 4.78 (1H, dd, 4.2 y 10.9 Hz, H2); 2.30 (1H, ddd, 4.5, 10.9 y 14.2 Hz, H3l); 2.12 (1H, ddd, 3.1, 4.5 y 9.8 Hz, H4); 2.02 (1H, ddd, 4.2, 9.8 y 14.2 Hz, H3h); 1.51 (18H, s, Boc₂); 1.45 (9H, s, OtBu); 1.17 (3H, d, 6.5 Hz, H6).

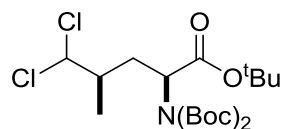
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 169.7 (C1), 152.6 (Boc₂), 83.3 (Boc₂); 81.7 (OtBu), 77.0 (C5), 56.8 (C2); 41.4 (C4); 31.4 (C3); 28.1 (Boc₂); 28.1 (OtBu); 15.2 (C6).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 478 [M+Na]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₂₀H₃₅³⁵Cl₂NO₆Na: 478.1733; encontrada: 478.1740.



(2*S*, 4*R*)-2-(Bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5-dicloro-4-metilpentanoato de *tert*-butilo (42)⁷¹



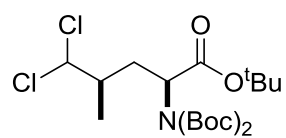
42

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 6.03 (1H, d, 2.7 Hz, H5); 4.76 (1H, dd, 6.3 y 8.4 Hz, H2); 2.38 (1H, m, H3l); 2.28 (1H, m, H4); 1.83 (1H, m, H3h); 1.52 (18H, s, Boc₂); 1.46 (9H, s, OtBu); 1.19 (3H, d, 6.5 Hz, H6).

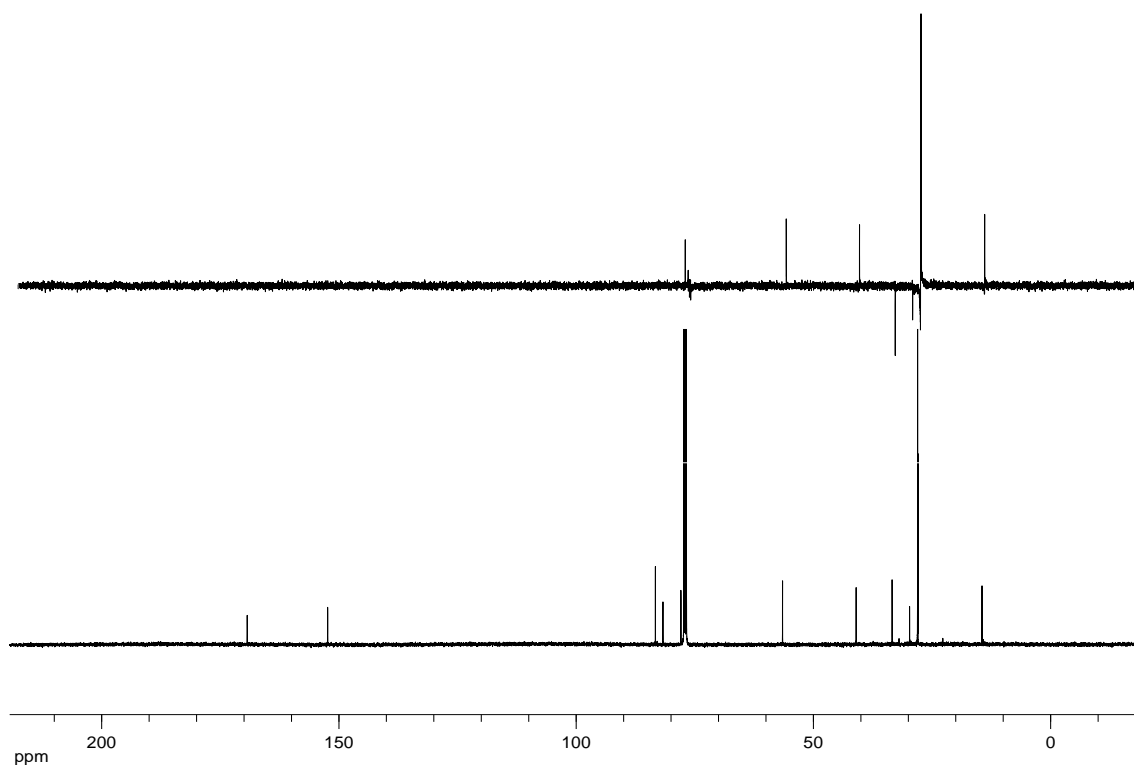
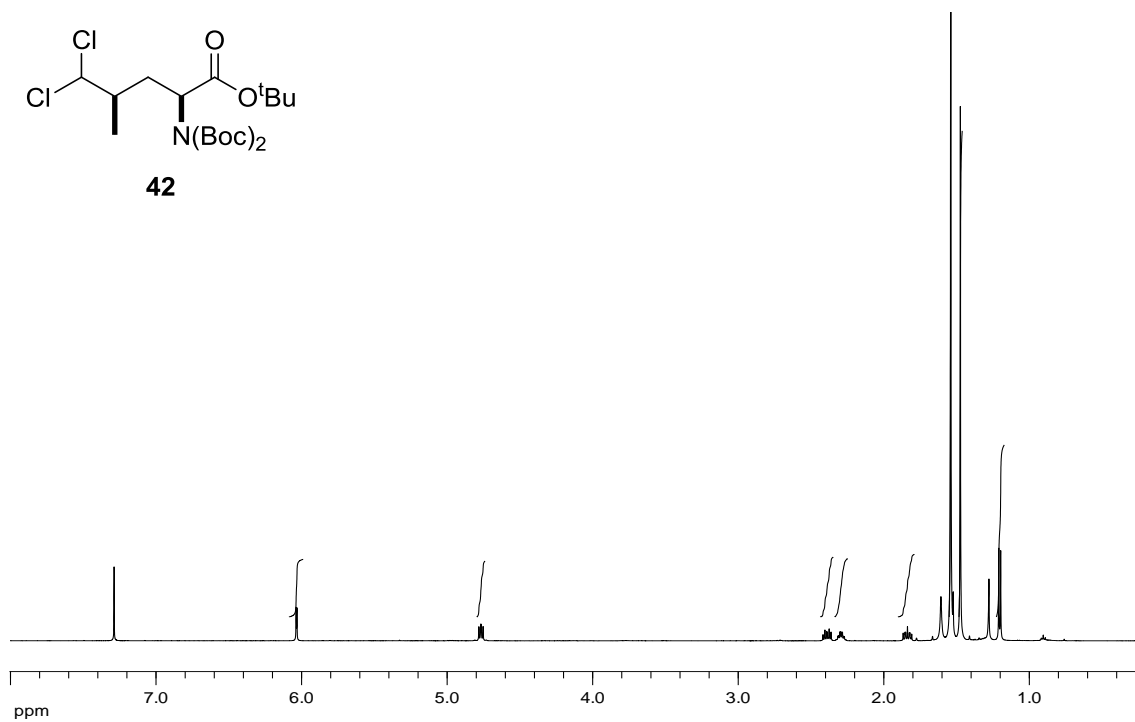
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 163.9 (C1), 152.3 (Boc₂), 83.3 (Boc₂); 81.7 (OtBu), 77.9 (C5), 56.5 (C2); 40.9 (C4); 33.4 (C3); 28.1 (Boc₂); 28.1 (OtBu); 14.1 (C6).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 478 [M+Na]⁺

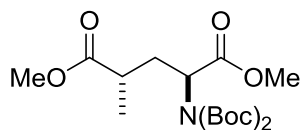
(+)-HR-ESIMS: calculada para C₂₀H₃₅³⁵Cl₂NO₆Na: 478.1733; encontrada: 478.1740.



42



(2S,4S)-2-(Bis(*tert*-butoxycarbonil)amino)-4-metilglutamato de dimetilo (43)⁶⁹



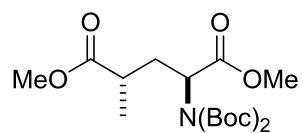
43

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 4.98 (1H, dd, 5.2 y 9.4 Hz, H2); 3.72 (3H, s, OMe); 3.67 (3H, s, OMe); 2.55 (1H, m, H4); 2.36 (1H, m, H3); 1.51 (18H, s, Boc₂).

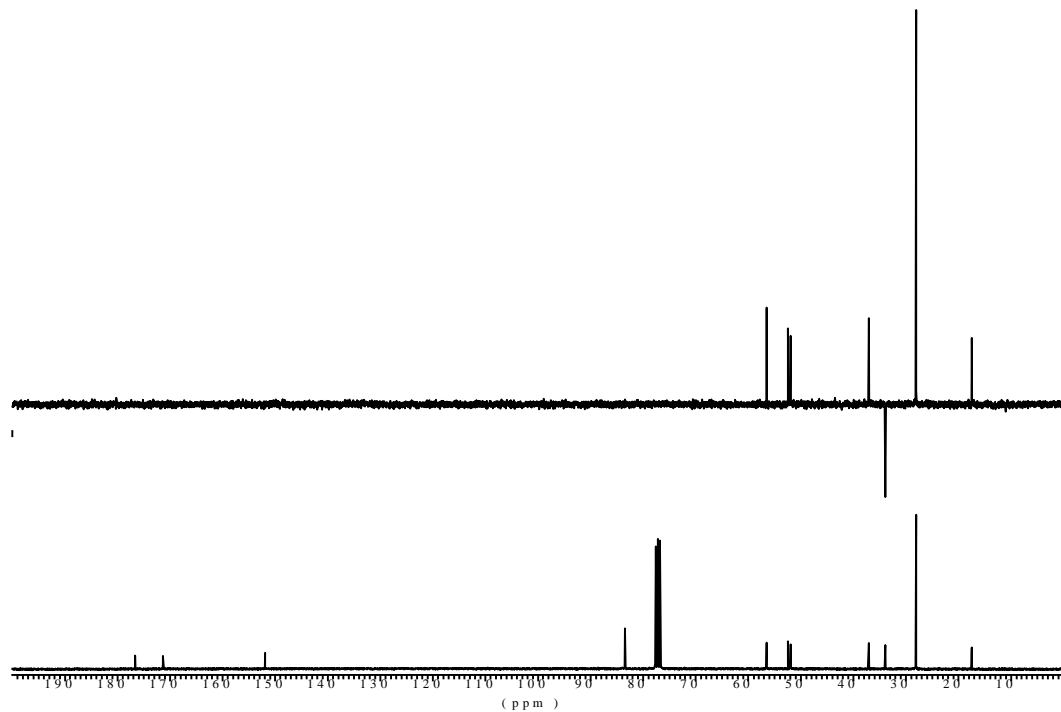
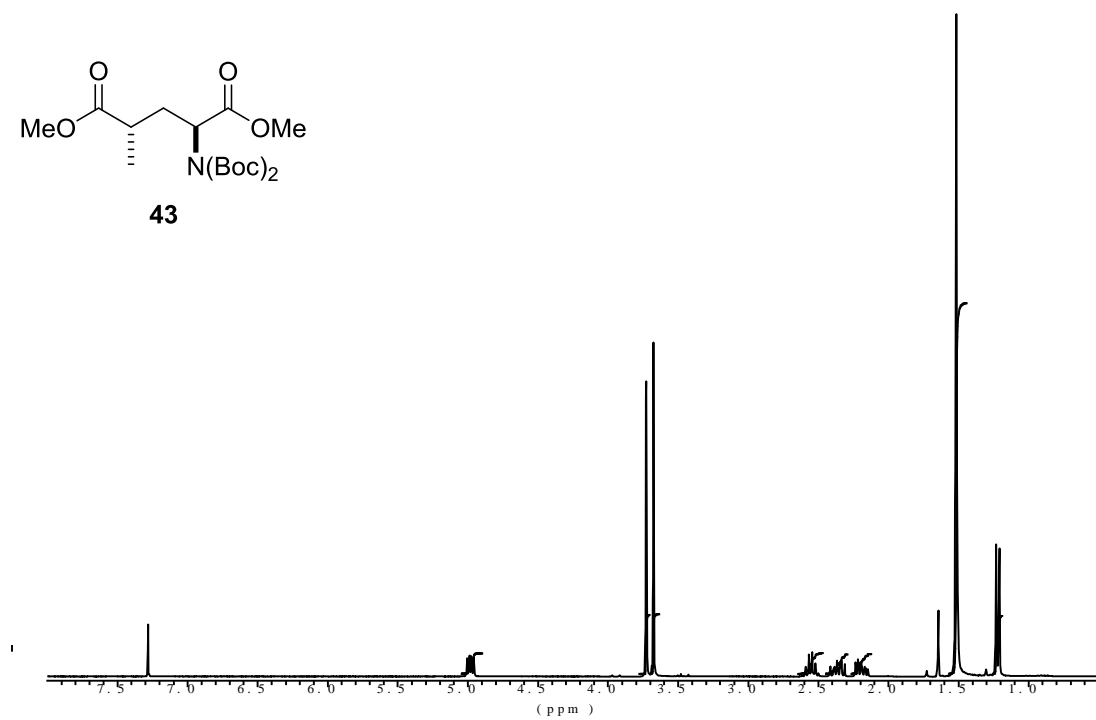
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 176.5 (C5), 171.1 (C1); 151.8 (Boc₂); 83.3 (Boc₂), 56.4 (C2); 52.3 (OMe); 51.8 (OMe); 36.9 (C4); 33.8 (C3); 27.9 (Boc₂); 17.4 (C6).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 412 [M+Na]⁺

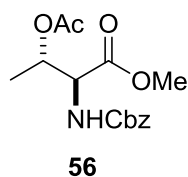
(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₈H₃₁NO₈Na: 412.1942; encontrada: 412.1946.



43



(2*S*, 3*S*)-3-Acetoxi-2-(benciloxycarbonilamino)butanoato de metilo (56)

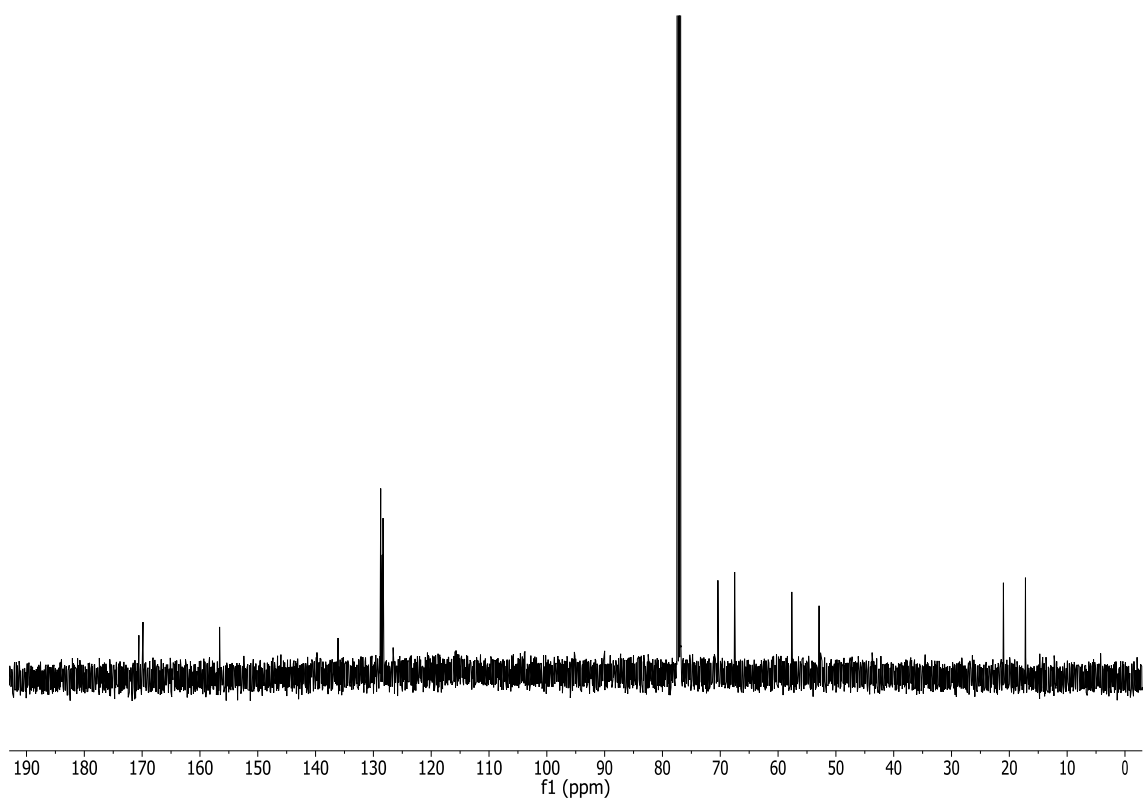
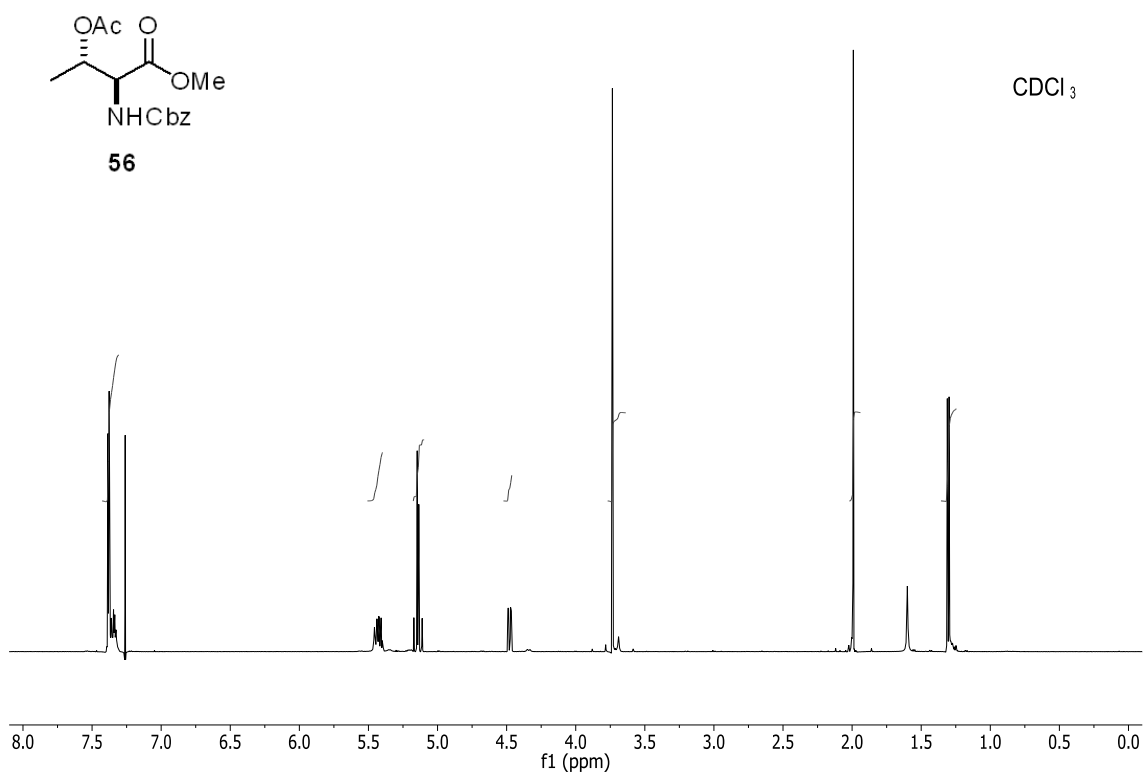


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.40-7.21 (5H, m, Ph); 5.43 (1H, d, 9.7 Hz, NHCbz), 5.41 (1H, qd, 2.5 y 6.5 Hz, H3); 5.13 (2H, dd, 2.5 y 9.7 Hz, CH₂Ph); 3.73 (3H, s, COOCH₃); 1.99 (3H, s, COCH₃); 1.30 (3H, d, 6.5 Hz, H4).

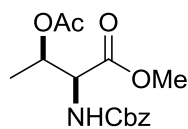
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 170.6 (C1); 169.9 (COCH₃); 156.6 (NHCOOCH₂Ph); 136.1, 128.7, 128.5, 128.3 (Ph); 70.4 (OCH₂Ph); 67.5 (C3); 57.6 (C2); 52.9 (COOCH₃); 21.1 (COCH₃); 17.7 (C4).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 310.13 [M+H]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₅H₂₀NO₆: 310.1285; encontrada: 310.1291.



(2S, 3R)-3-Acetoxy-2-(benciloxycarbonilamino)butanoato de metilo (45)



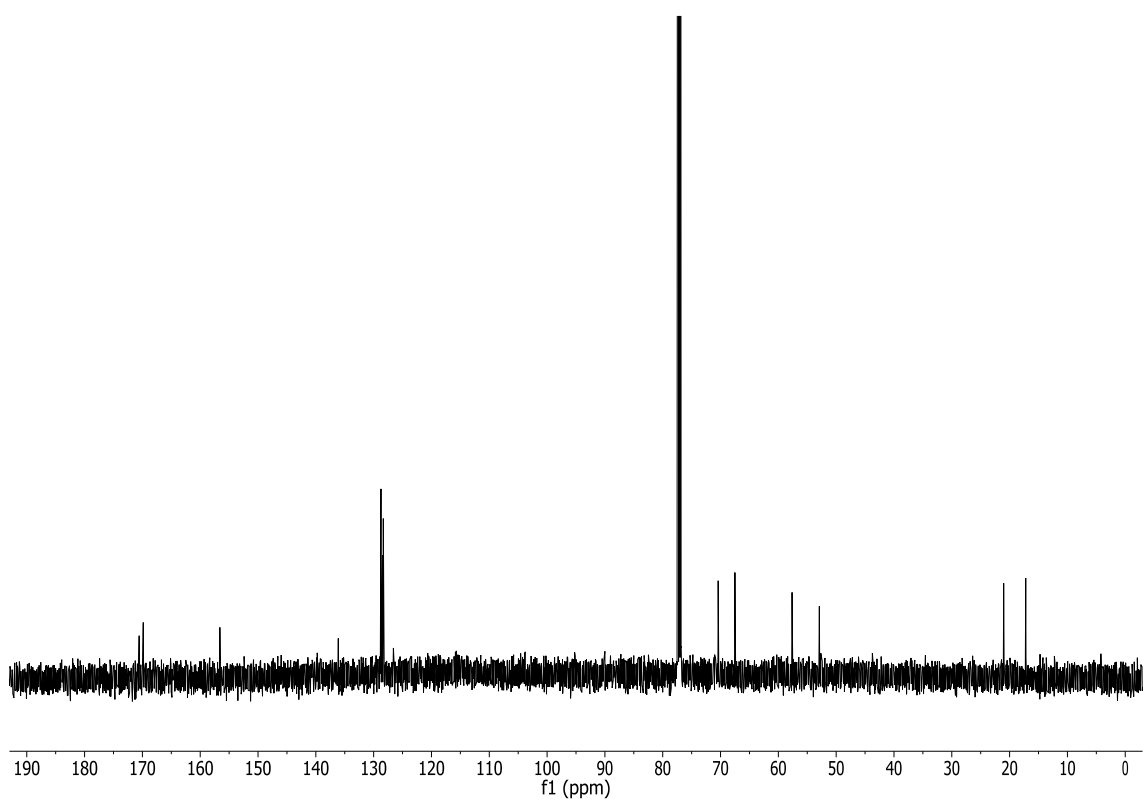
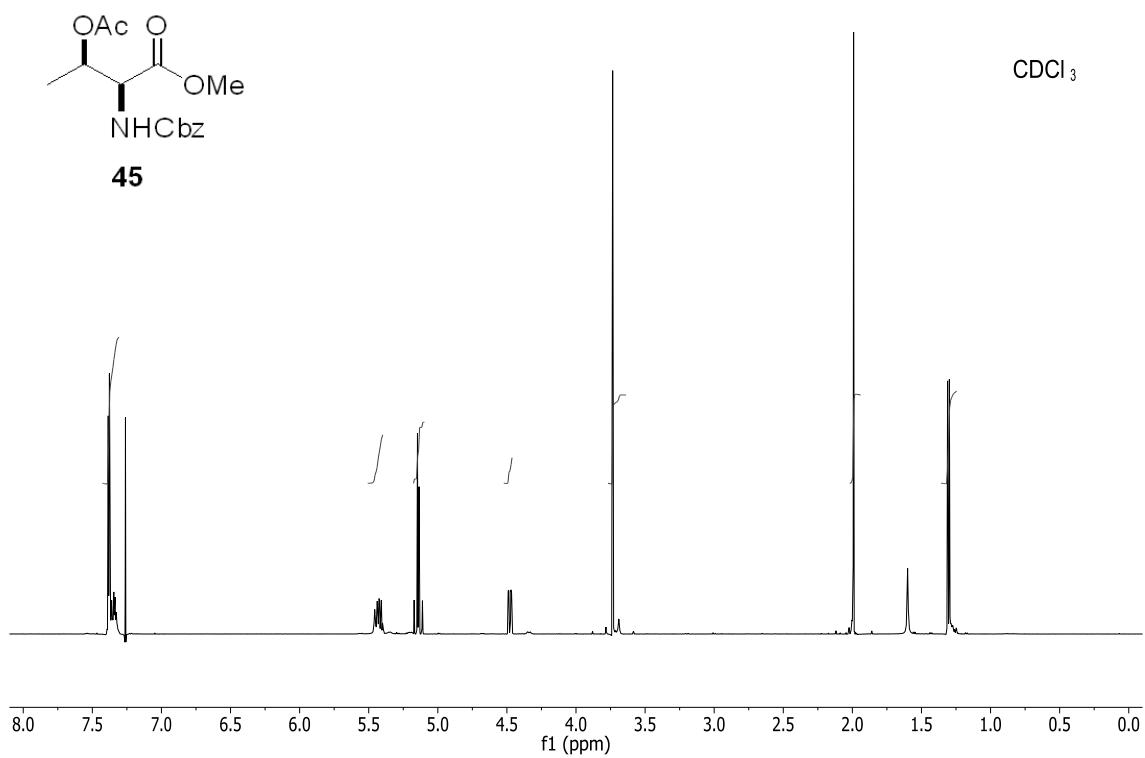
45

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.40-7.21 (5H, m, Ph); 5.43 (1H, d, 9.7 Hz, NHCbz), 5.41 (1H, qd, 2.5 y 6.5 Hz, H3); 5.13 (2H, dd, 2.5 y 9.7 Hz, CH₂Ph); 3.73 (3H, s, COOCH₃); 1.99 (3H, s, COCH₃); 1.30 (3H, d, 6.5 Hz, H4).

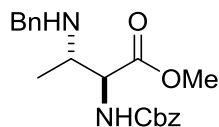
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 170.6 (C1); 169.9 (COCH₃); 156.6 (NHCOOCH₂Ph); 136.1, 128.7, 128.5, 128.3 (Ph); 70.4 (OCH₂Ph); 67.5 (C3); 57.6 (C2); 52.9 (COOCH₃); 21.1 (COCH₃); 17.7 (C4).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 310.13 [M+H]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₅H₂₀NO₆: 310.1285; encontrada: 310.1291.



(2*S*, 3*S*)-3-bencilamino-2-(benciloxycarbonilamino)butanoato de metilo (52)



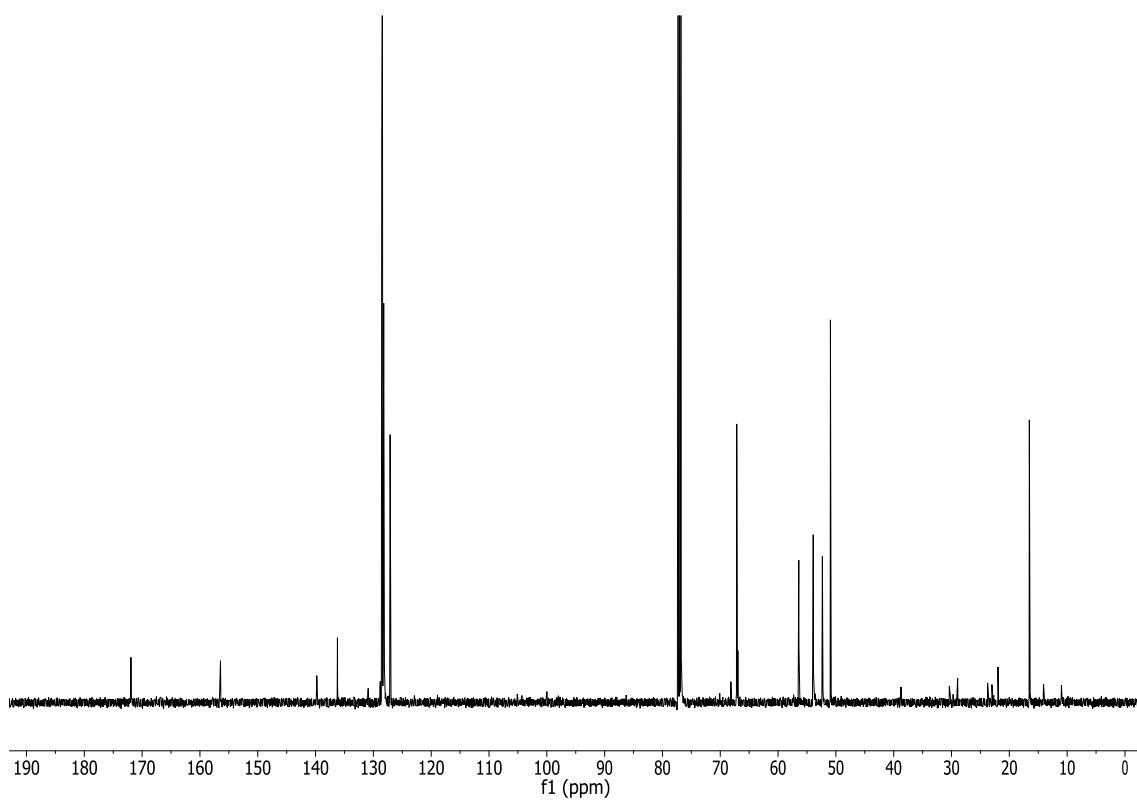
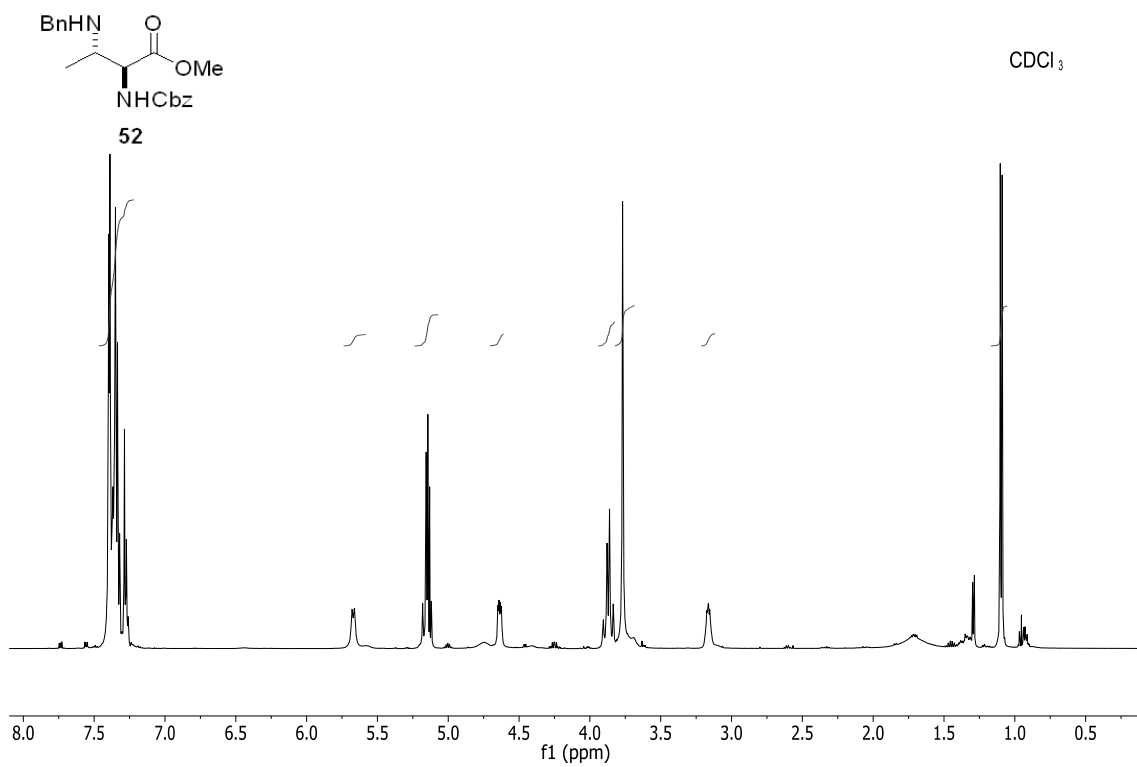
52

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.48-7.27 (10H, m, Ph); 5.67 (1H, d, 8.6 Hz, NHCBz), 5.14 (2H, m, OCH₂Ph); 4.63 (1H, dd, 4.1 y 8.6 Hz, H₂); 3.86 (1H, m, H₃); 3.74 (3H, s, COOCH₃); 3.16 (2H, m, CH₂Ph); 1.10 (3H, d, 6.8 Hz, H₄).

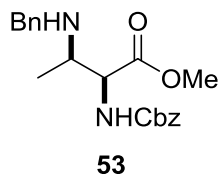
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 171.9 (C1); 156.4 (NHCOOCH₂Ph); 140.2, 136.2, 128.6, 128.4, 128.3, 127.1 (Ph); 67.1 (OCH₂Ph); 56.4 (C2); 53.9 (C3); 52.3 (COOCH₃); 50.9 (CH₂Ph); 16.5 (C4).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 357.18 [M+H]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₂₀H₂₅N₂O₅: 357.1285; encontrada: 357.1808.



(2*S*, 3*R*)-3-bencilamino-2-(benciloxycarbonilamino)butanoato de metilo (53)

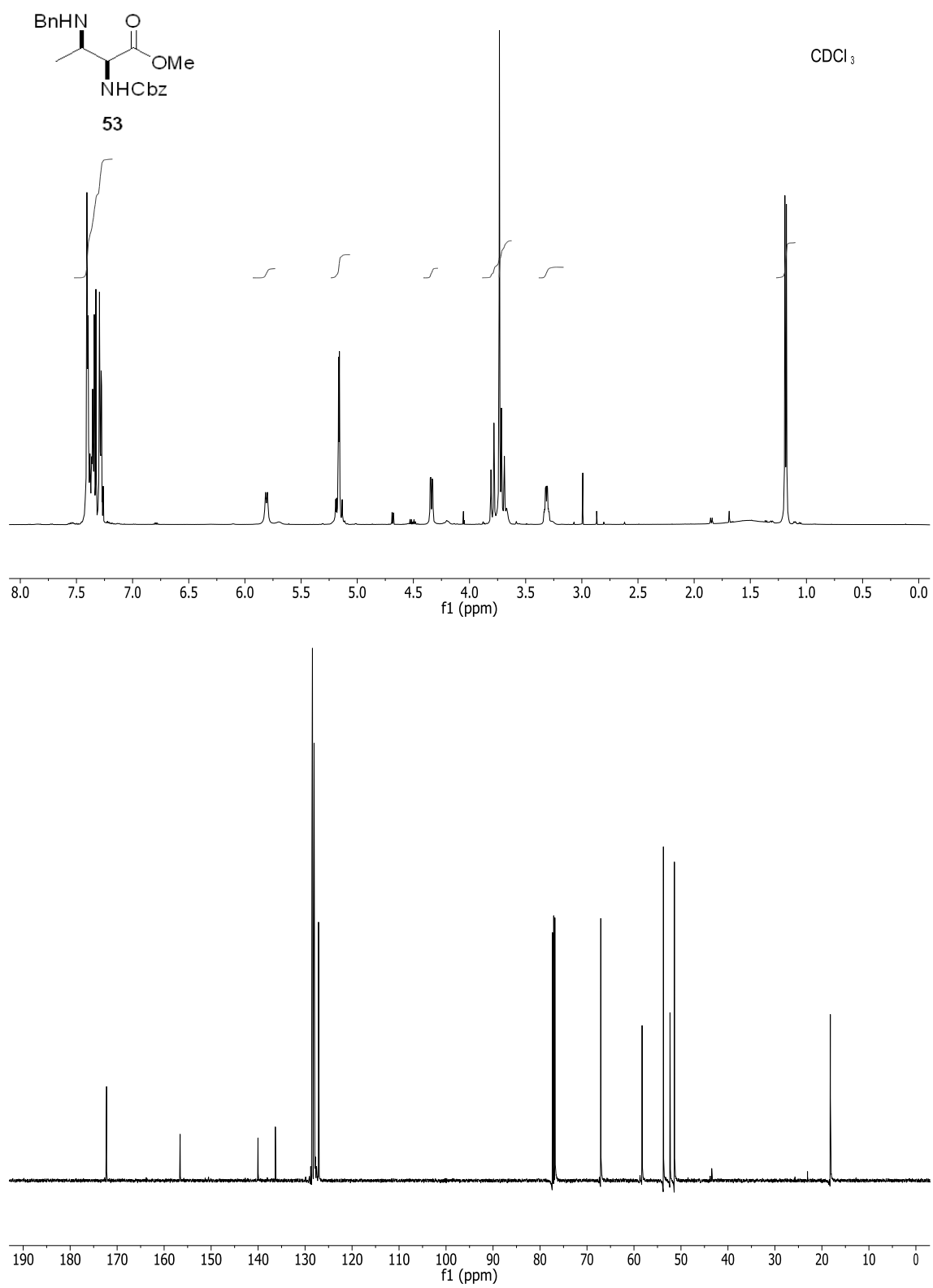


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.48-7.27 (10H, m, Ph); 5.80 (1H, d, 8.7 Hz, NHCbz), 5.16 (2H, m, OCH₂Ph); 4.34 (1H, dd, 2.8 y 8.6 Hz, H₂); 3.81 (1H, m, H₃); 3.73 (3H, s, COOCH₃); 3.31 (2H, m, CH₂Ph); 1.18 (3H, d, 6.6 Hz, H₄).

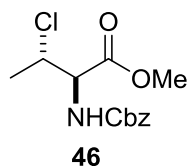
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 171.9 (C1); 156.4 (NHCOOCH₂Ph); 140.2, 136.2, 128.6, 128.4, 128.3, 127.1 (Ph); 67.1 (OCH₂Ph); 56.4 (C2); 53.9 (C3); 52.3 (COOCH₃); 50.9 (CH₂Ph); 16.5 (C4).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 357.18 [M+H]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₂₀H₂₅N₂O₅: 357.1285; encontrada: 357.1808.



(2*R*, 3*S*)-2-(Benciloxycarbonilamino)-3-clorobutanoato de metilo (46)

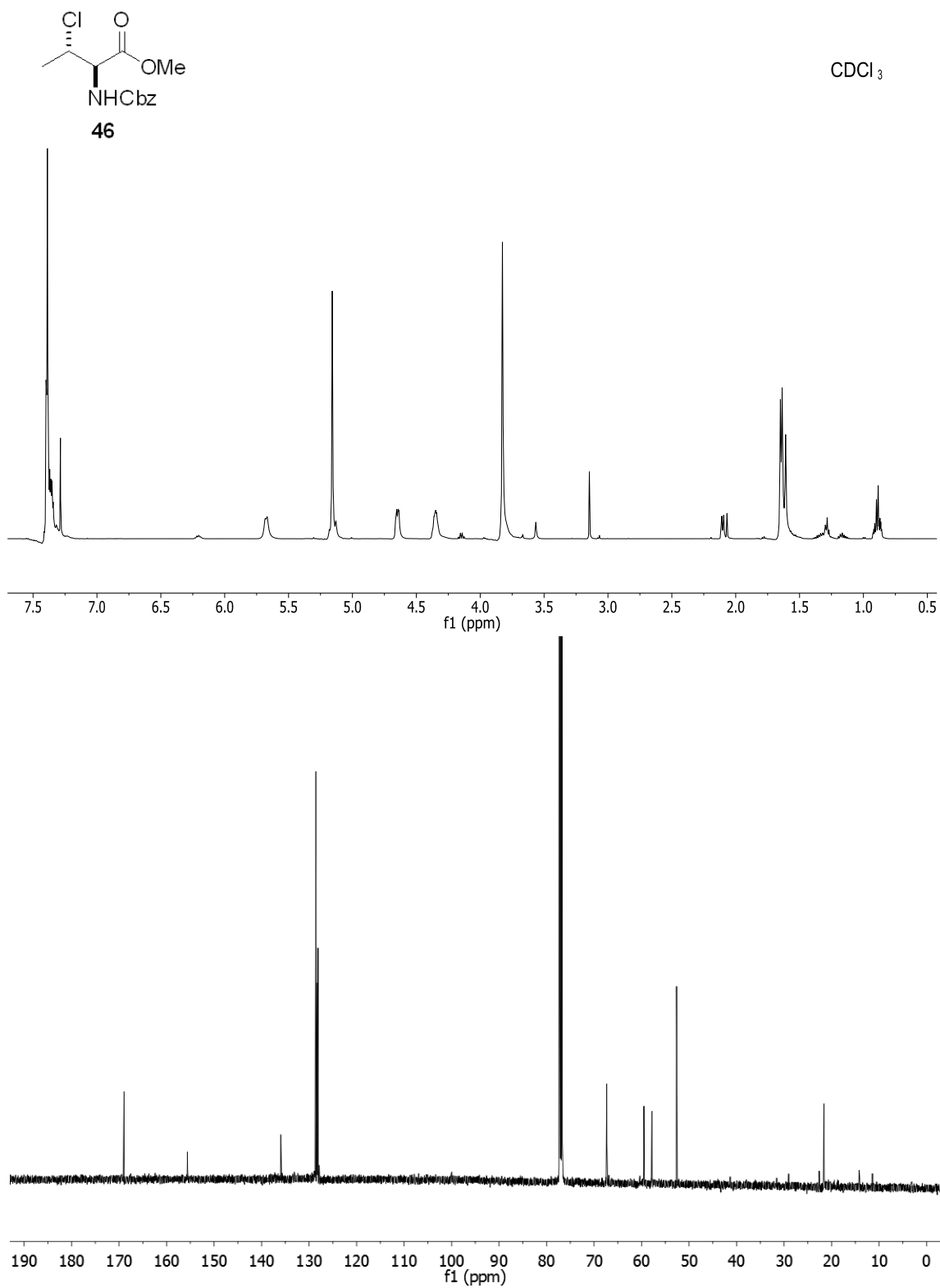


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.57-7.31 (5H, m, Ph); 5.67 (1H, d, 8.5 Hz, NH); 5.17 (2H, s, OCH₂Ph); 4.65 (1H, dd, 3.6 y 8.5 Hz, H2); 4.35 (1H, dq, 3.6 y 7.7 Hz, H3); 3.83 (3H, s, OCH₃); 1.53 (3H, d, 7.7 Hz, H4).

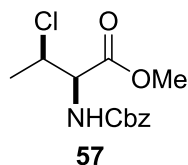
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 169.0 (C1); 155.6 (NHCOOCH₂Ph); 135.9, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1 (Ph); 67.3 (OCH₂Ph); 59.5 (C2); 57.8 (COOCH₃); 52.6 (C3); 21.6 (C4).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 308.07 [M+Na]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₃H₁₇ClNO₄Na: 308.0660; encontrada: 308.0662.

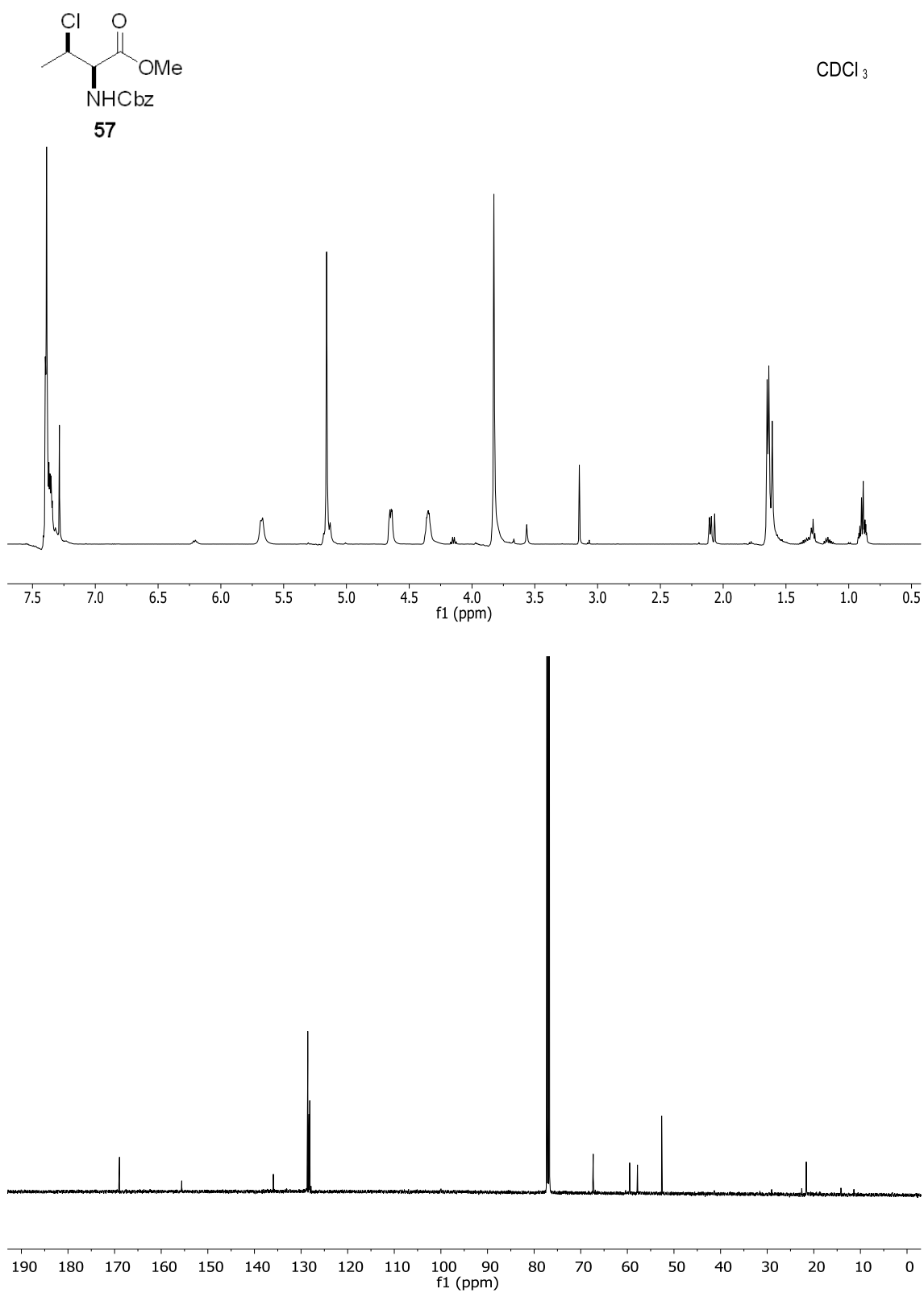


(2*R*, 3*S*)-2-(Benciloxycarbonilamino)-3-clorobutanoato de metilo (57)

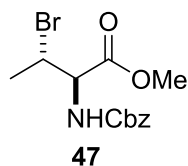


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.47-7.22 (5H, m, Ph); 5.68 (1H, d, 8.7 Hz, NH); 5.16 (2H, s, OCH₂Ph); 4.65 (1H, dd, 3.7 y 8.7 Hz, H2); 4.35 (1H, dq, 3.7 y 6.9 Hz, H3); 3.83 (3H, s, OCH₃); 1.63 (3H, m, H4).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 169.0 (C1); 155.6 (NHCOOCH₂Ph); 135.9, 128.6, 128.3, 128.1 (Ph); 67.3 (OCH₂Ph); 59.5 (C2); 57.8 (COOCH₃); 52.6 (C3); 21.6 (C4).

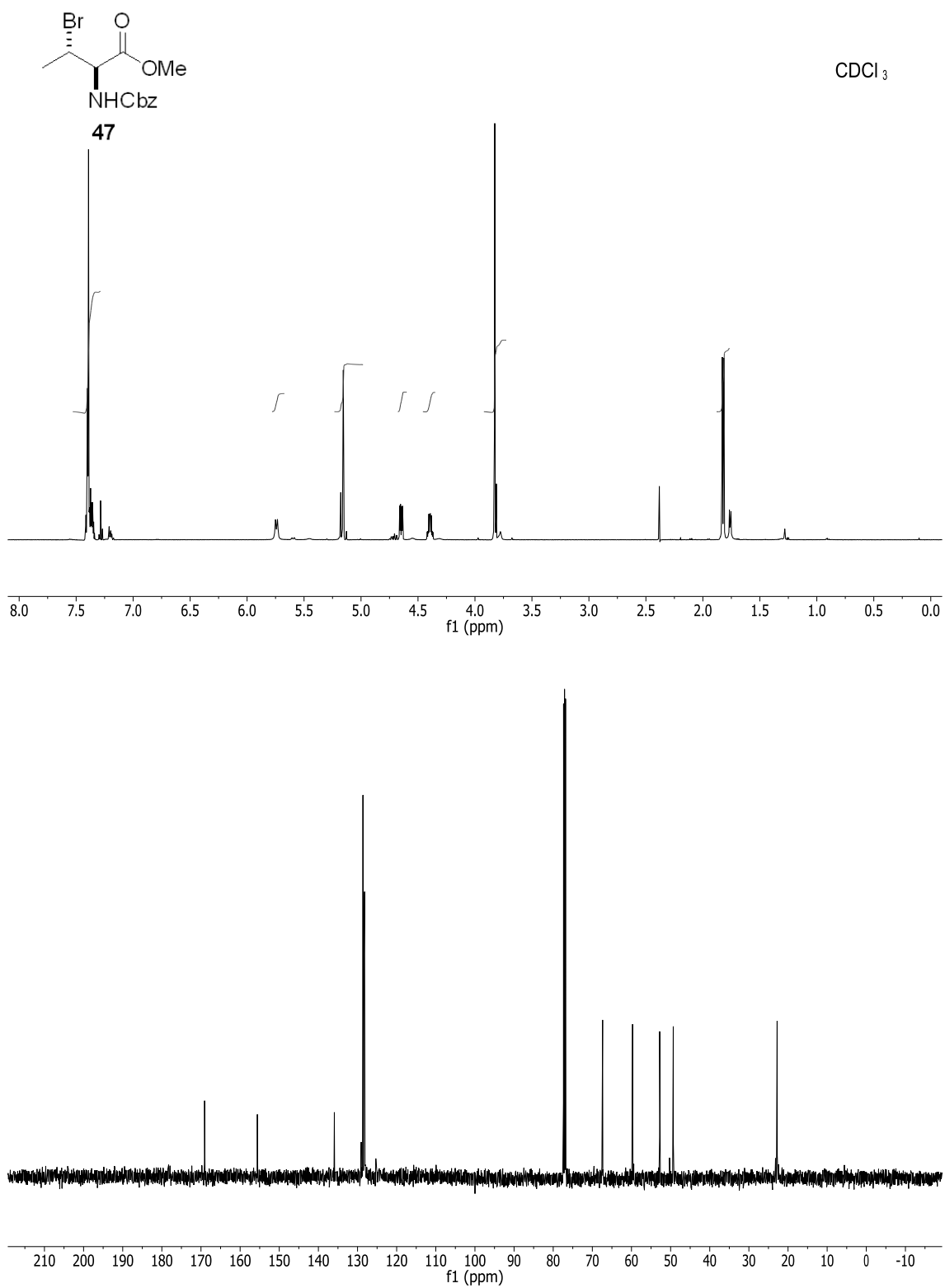


(2*R*, 3*S*)-2-(Benciloxicarbonilamino)-3-bromobutanoato de metilo (47)

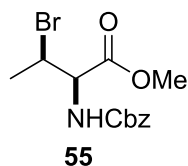


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.28 (5H, m, Ph); 5.74 (1H, d, 8.4 Hz, NH); 5.16 (2H, s, OCH₂Ph); 4.65 (1H, dd, 3.6 y 8.6 Hz, H₂); 4.39 (1H, dq, 3.6 y 7.0 Hz, H₃); 3.83 (3H, s, OCH₃); 1.82 (3H, d, 7.0 Hz, H₄).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 169.1 (C1); 155.6 (NHCOOCH₂Ph); 135.9, 128.6, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2 (Ph); 67.4 (OCH₂Ph); 59.7 (C2); 52.8 (COOCH₃); 49.3 (C3); 22.8 (C4).

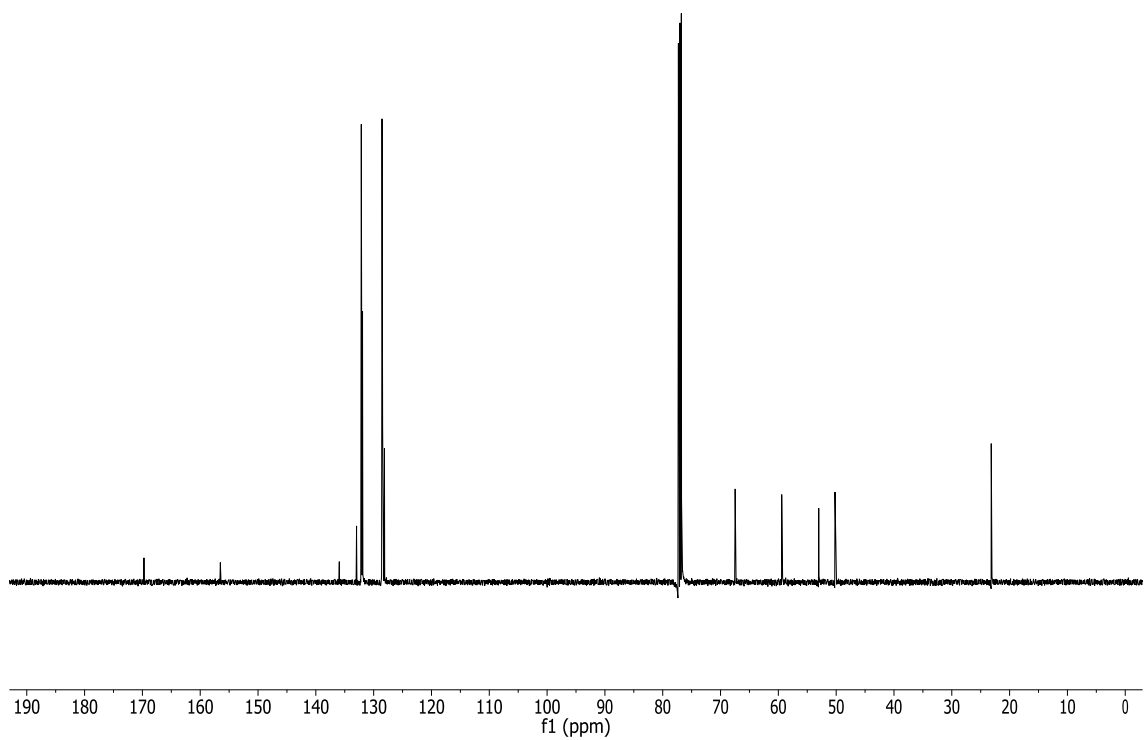
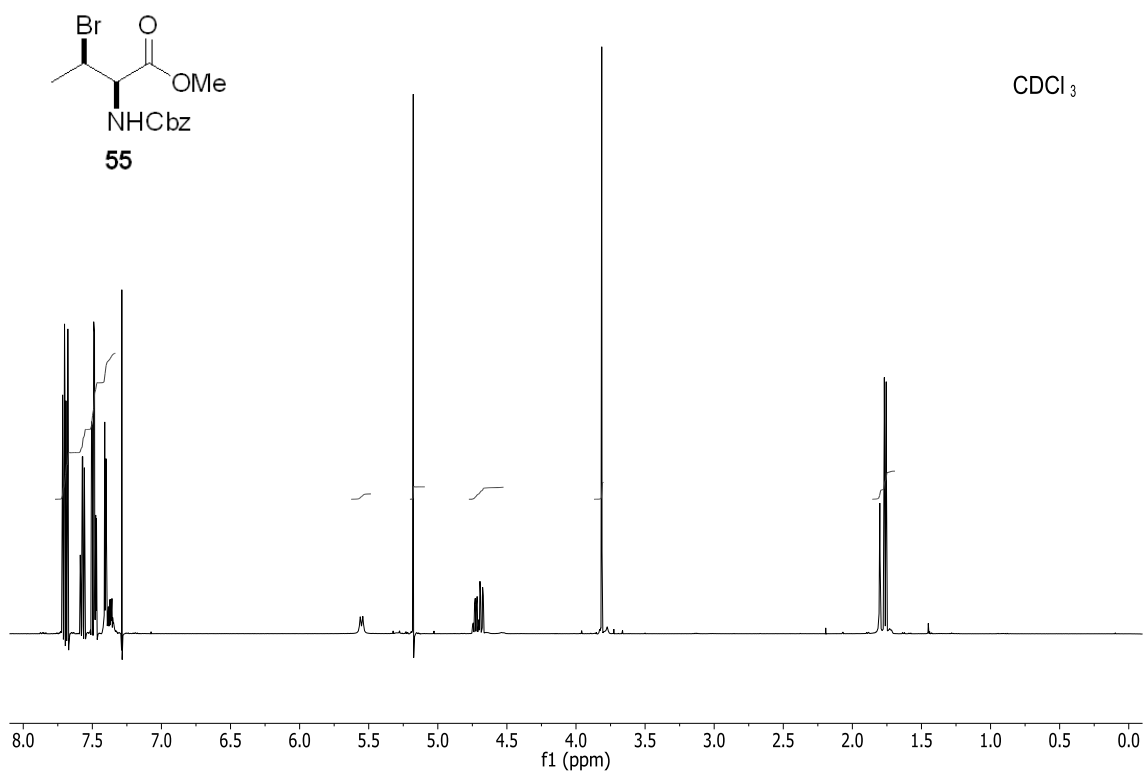


(2*R*, 3*R*)-2-(Benciloxycarbonilamino)-3-bromobutanoato de metilo (55)

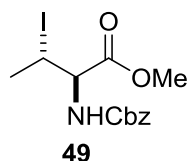


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.78-7.30 (5H, m, Ph); 5.55 (1H, d, 9.5 Hz, NH); 5.18 (2H, s, OCH₂Ph); 4.72 (1H, qd, 2.5 y 6.8 Hz, H3); 4.39 (1H, dd, 2.5 y 9.5 Hz, H2); 3.81 (3H, s, OCH₃); 1.76 (3H, d, 6.8 Hz, H4).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 169.7 (C1); 156.5 (NHCOOCH₂Ph); 135.9, 133.0, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4 (Ph); 67.5 (OCH₂Ph); 59.4 (C2); 53.0 (COOCH₃); 50.2 (C3); 23.2 (C4).



(2*R*, 3*S*)-2-(Benciloxycarbonilamino)-3-yodobutanoato de metilo (49)

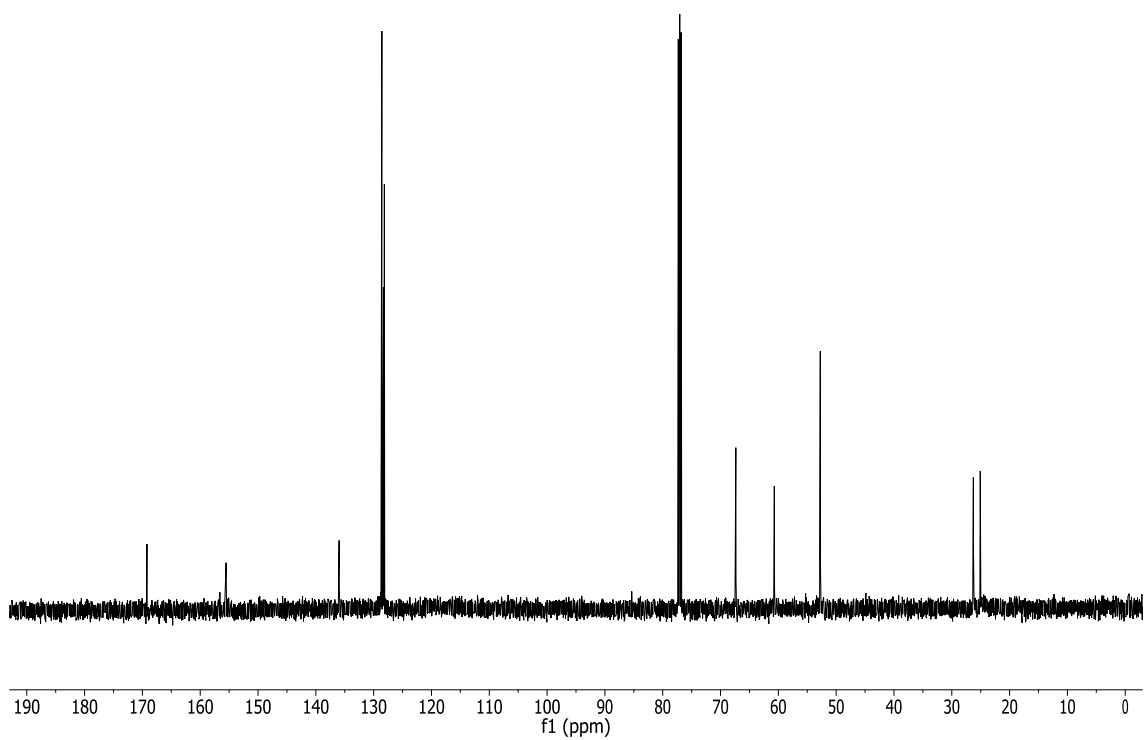
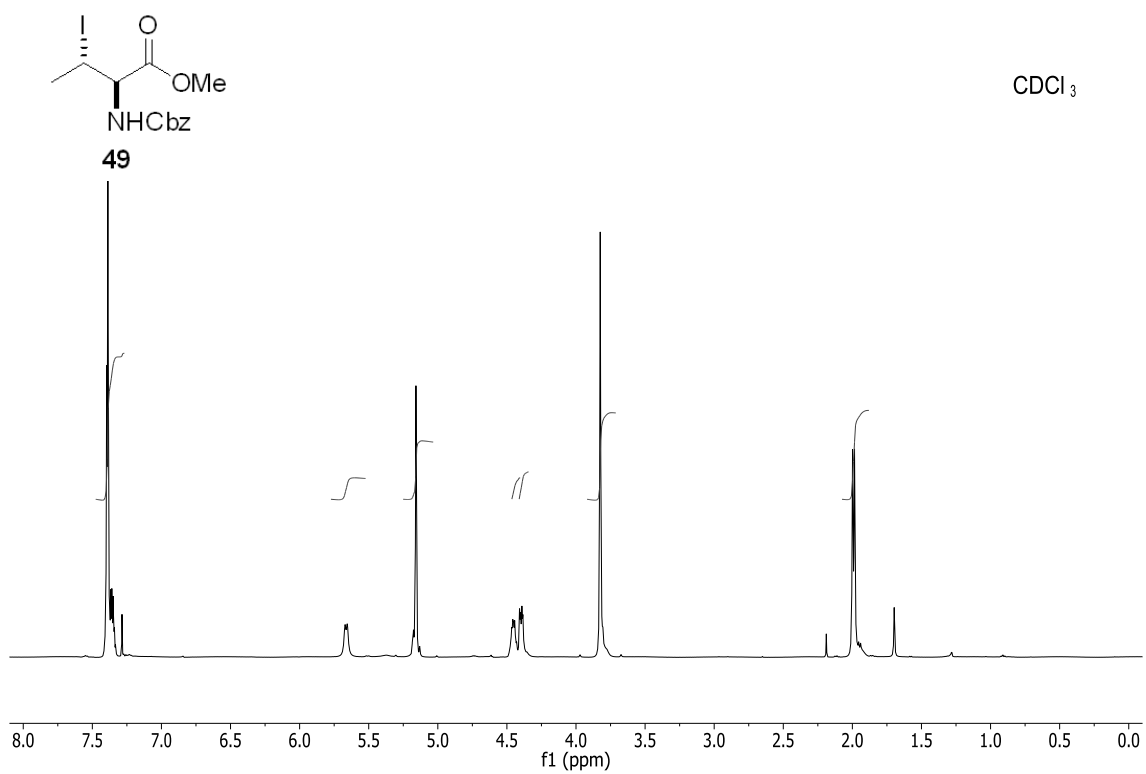


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.45-7.36 (5H, m, Ph); 5.66 (1H, d, 8.4 Hz, NH); 5.15 (2H, s, OCH₂Ph); 4.44 (1H, dq, 3.8 y 7.2 Hz, H3); 4.39 (1H, dd, 3.8 y 8.4 Hz, H2); 3.82 (3H, s, OCH₃); 1.99 (3H, d, 7.2 Hz, H4).

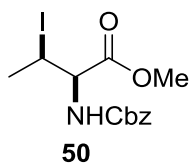
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 169.2 (C1); 155.5 (NHCOOCH₂Ph); 136.0, 128.6, 128.3, 128.1 (Ph); 67.4 (OCH₂Ph); 60.7 (C2); 52.7 (COOCH₃); 26.2 (C3); 25.1 (C4).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 378.02 [M+H]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₃H₁₇INO₄: 378.0196; encontrada: 378.0201.



(2*R*, 3*R*)-2-(Benciloxycarbonilamino)-3-yodobutanoato de metilo (50)

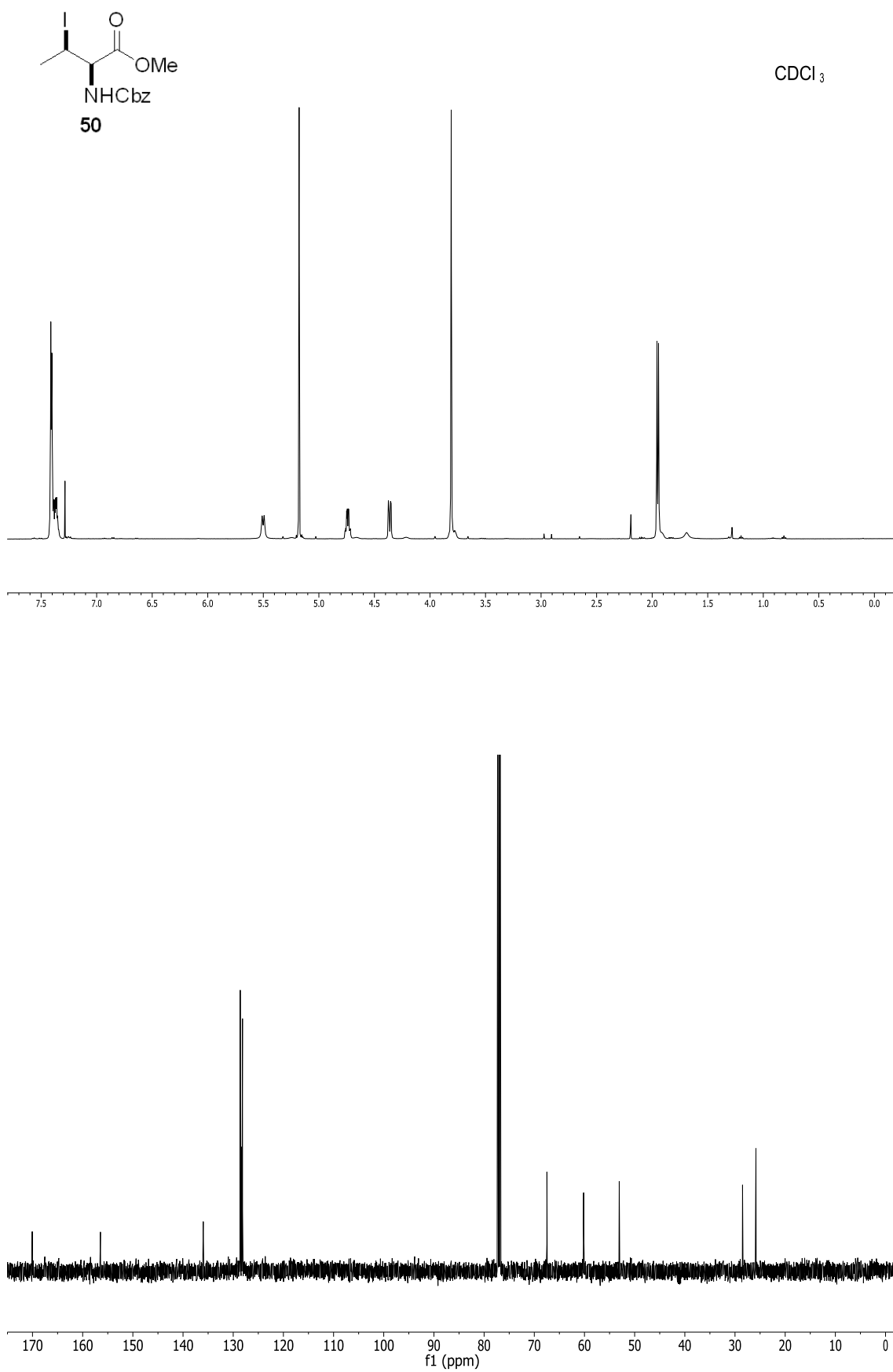


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.51-7.33 (5H, m, Ph); 5.50 (1H, d, 9.3 Hz, NH); 5.18 (2H, s, OCH₂Ph); 4.74 (1H, dq, 2.7 y 7.0 Hz, H3); 4.36 (1H, dd, 2.7 y 9.3 Hz, H2); 3.81 (3H, s, OCH₃); 1.95 (3H, d, 7.0 Hz, H4).

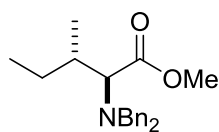
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 170.1 (C1); 156.5 (NHCOOCH₂Ph); 136.0, 128.6, 128.3, 128.1 (Ph); 67.5 (OCH₂Ph); 60.2 (C2); 53.1 (COOCH₃); 28.5 (C3); 25.8 (C4).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 378.02 [M+H]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₃H₁₇INO₄: 378.0196; encontrada: 378.0202.



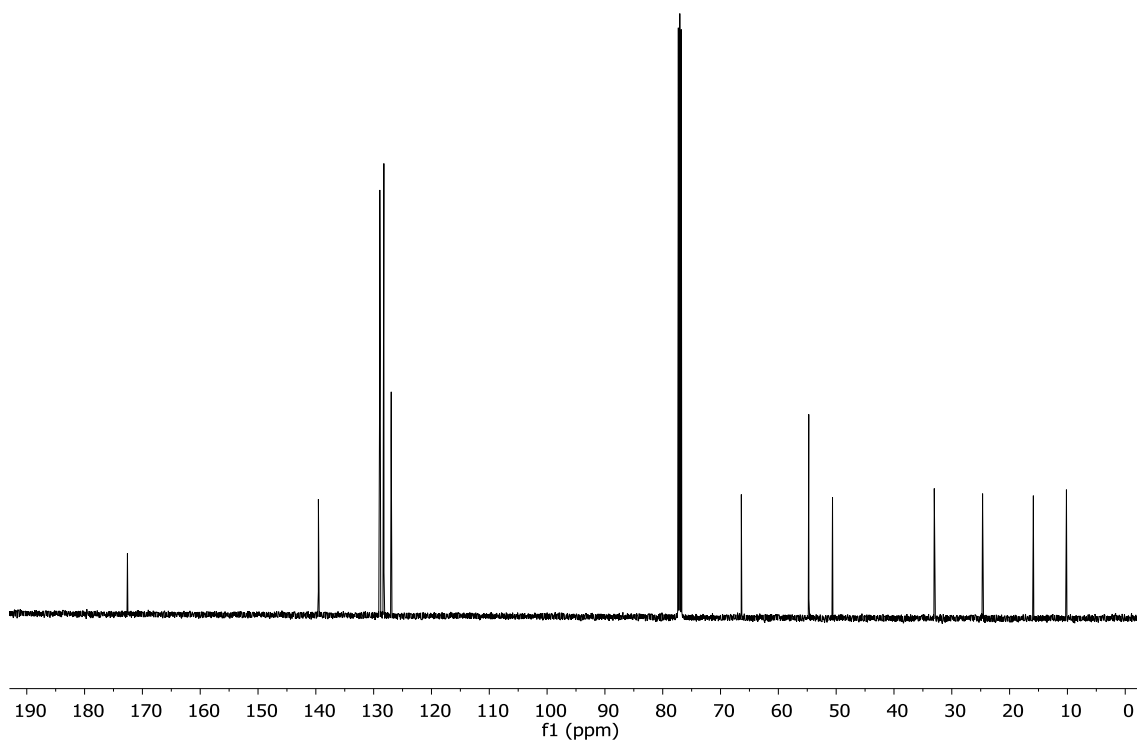
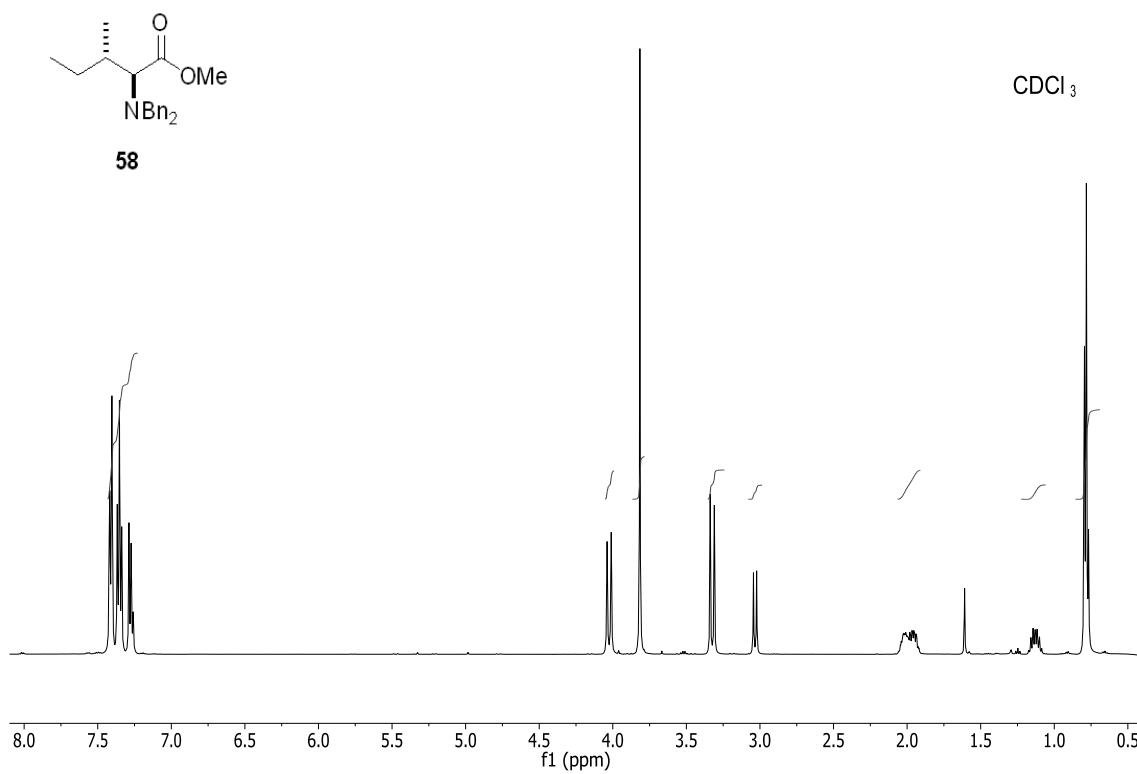
(2*S*, 3*S*)-2-(Dibencilamino)-3-metilpentanoato de metilo (58)



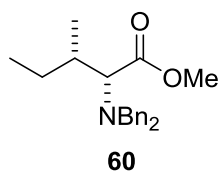
58

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.56-7.12 (10H, m, Ph); 4.02 (1h, d, 13.9 Hz); 3.82 (3H, s, OCH₃); 3.32 (1H, d, 13.9 Hz, *i*); 3.03 (1H, d, 10.8 Hz, *i*); 1.98 (1H, m, H₃); 1.12 (2H, m, H₄); 0.90 (3H, t, H₅); 0.89 (3H, d, CH₃).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 172.6 (C1); 139.6, 128.9, 128.2, 127.0 (Ph); 66.4 (C2); 54.7 (CH₂Ph); 50.6 (OCH₃); 33.0 (C3); 24.7 (C4); 15.9 (CH₃); 10.2 (C5).

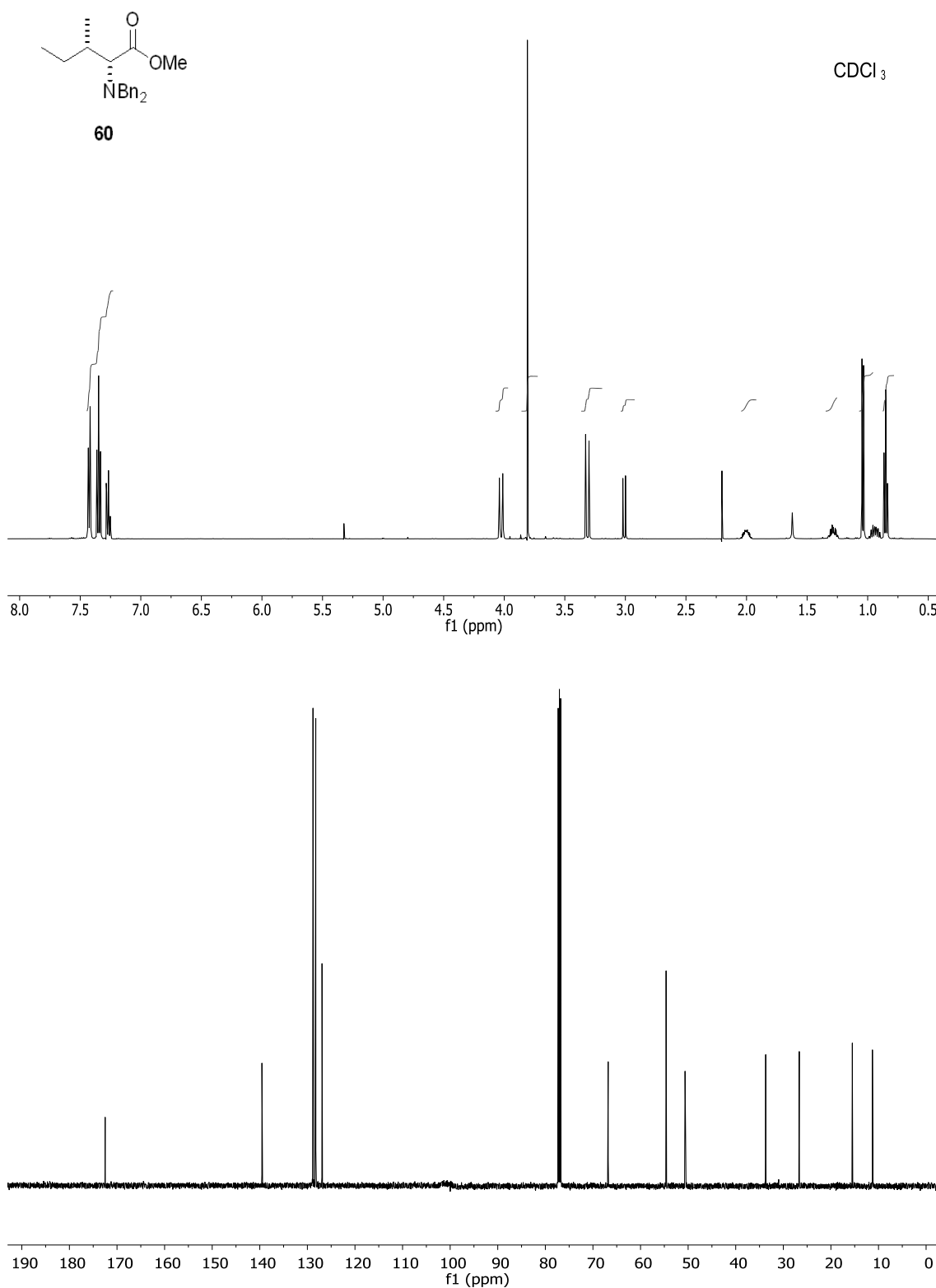


(2*R*, 3*S*)-2-(Dibencilamino)-3-metilpentanoato de metilo (60)

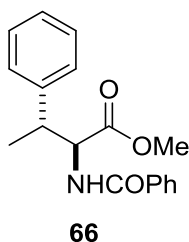


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.55-7.15 (10H, m, Ph); 4.03 (1h, d, 13.9 Hz,); 3.64 (3H, s, OCH₃); 3.31 (1H, d, 13.9 Hz, *ι*); 3.00 (1H, d, 10.8 Hz, *ι*); 2.00 (1H, m, H3); 1.28 (2H, m, H4); 1.04 (3H, d, CH₃); 0.85 (3H, t, H5).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 172.5 (C1); 139.5, 128.8, 128.2, 126.9 (Ph); 66.8 (C2); 54.6 (CH₂Ph); 50.6 (OCH₃); 33.7 (C3); 26.6 (C4); 15.5 (CH₃); 11.3 (C5).



(2*S*, 3*R*)-2-Benzamido-3-fenilbutanoato de metilo (66)

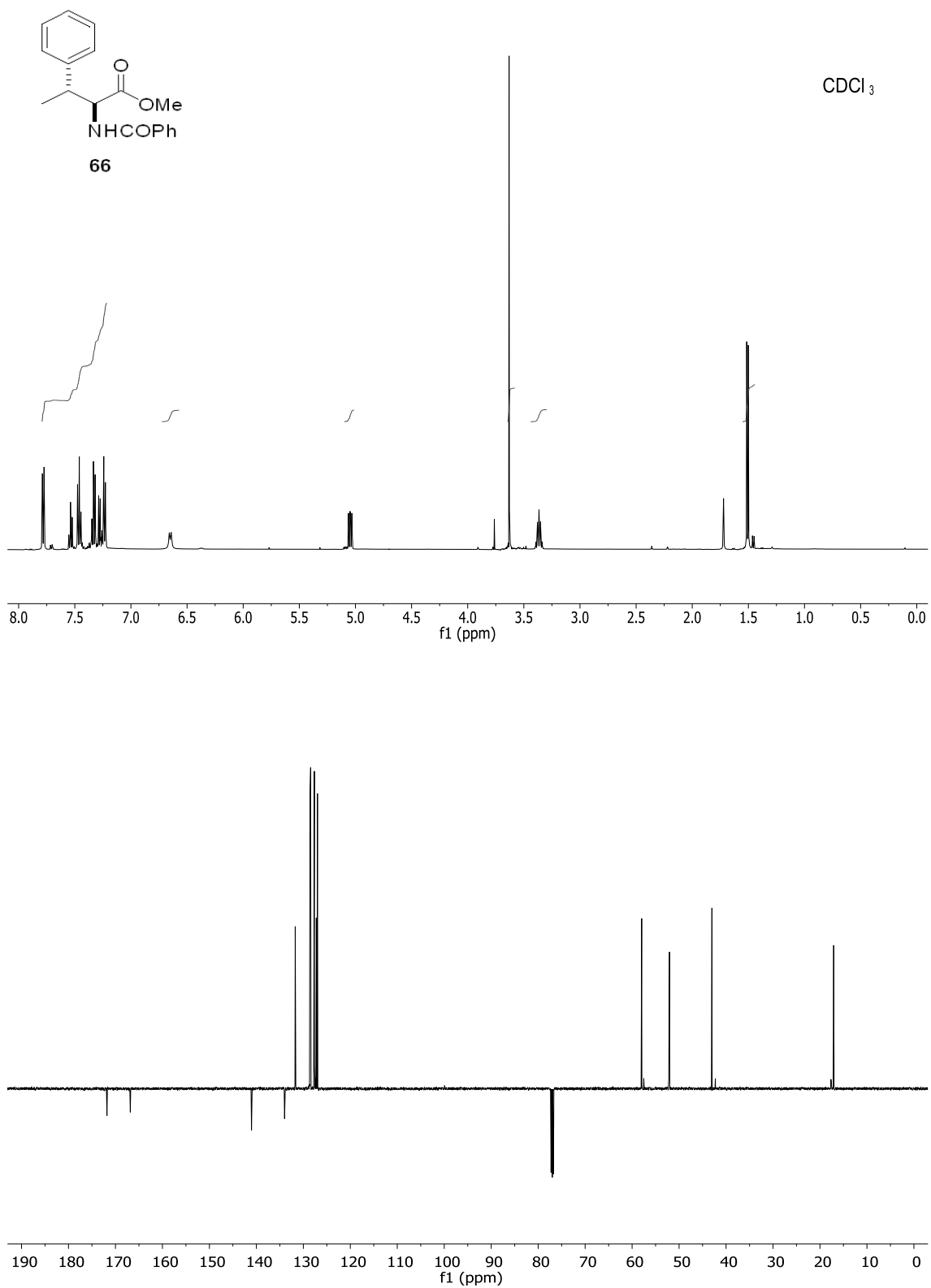


RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.95-7.12 (10H, m, Ph); 6.65 (1H, d, 8.6 Hz, NH); 5.04 (1H, dd, 6.4 y 8.6 Hz, H2); 3.63 (3H, s, COOCH₃); 3.36 (1H, m, H3); 1.50 (3H, d, 7.2 Hz, H4).

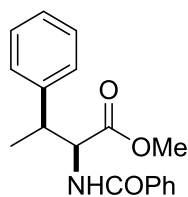
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 171.8 (C1); 166.8 (NHCOPh); 141.0, 134.0, 131.7, 128.7, 128.6, 128.6, 127.7, 127.5, 127.2, 127.0, 126.9 (Ph); 58.0 (C2); 52.0 (COOCH₃); 43.0 (C3); 17.1 (C4).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 298.14 [M+H]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₈H₂₀NO₃: 298.1437; encontrada: 298.1444.



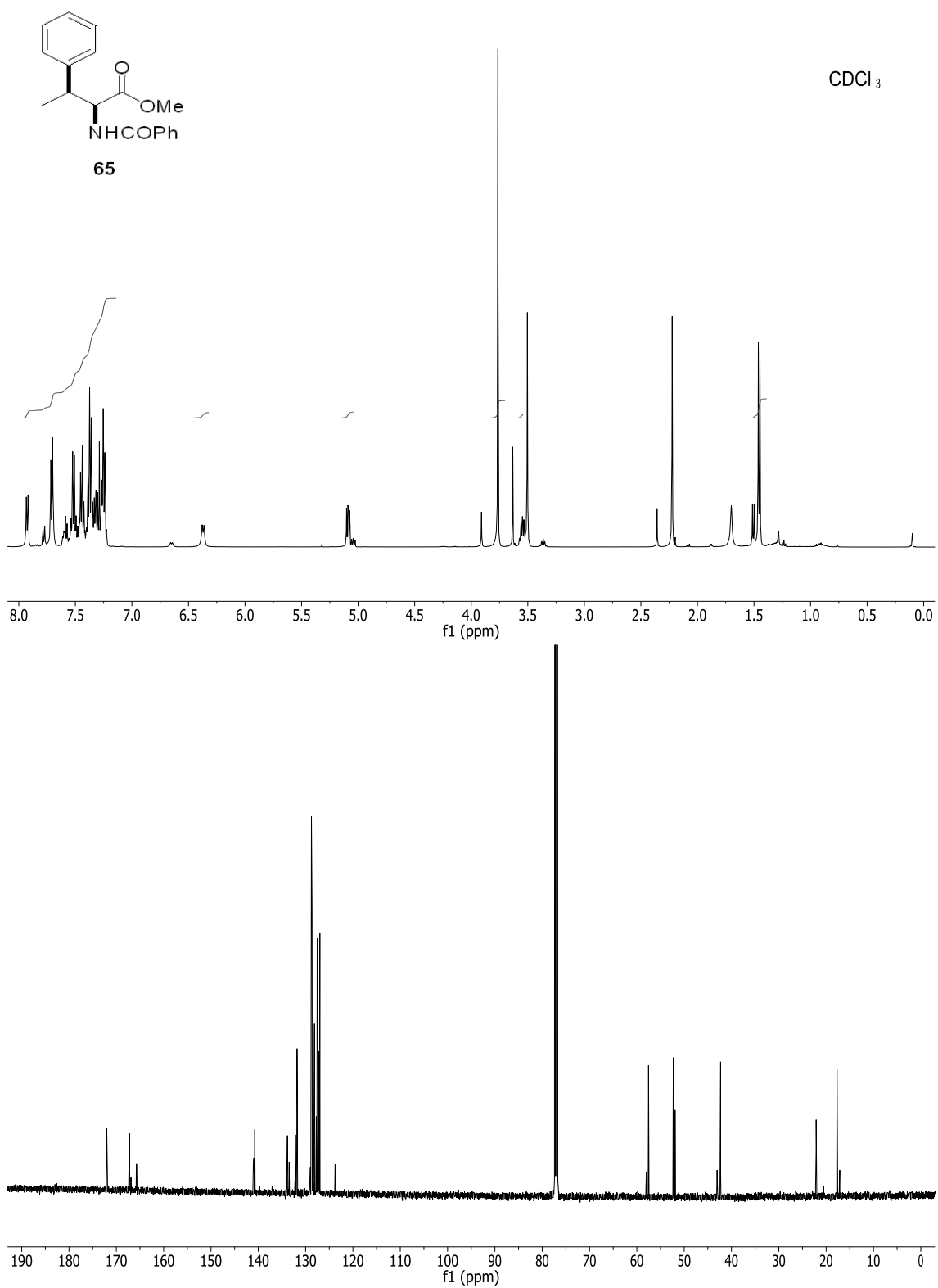
(2*S*, 3*S*)-2-Benzamido-3-fenilbutanoato de metilo (65)



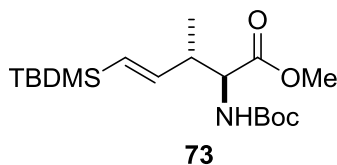
65

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 7.95-7.18 (10H, m, Ph); 6.37 (1H, d, 8.6 Hz, NHCOPh); 5.08 (1H, dd, 5.3 y 8.6 Hz, H₂); 3.76 (3H, s, COCH₃); 3.55 (1H, dd, 5.3 y 7.2 Hz, H₃); 1.45 (3H, d, 7.2 Hz, H₄).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 172.0 (C1); 167.2 (NHCOPh); 140.7, 133.4, 132.1, 128.8, 128.5, 128.1, 127.7, 127.6, 127.4, 127.2 (Ph); 57.5 (C2); 52.3 (COOCH₃); 42.3 (C3); 17.7 (C4).

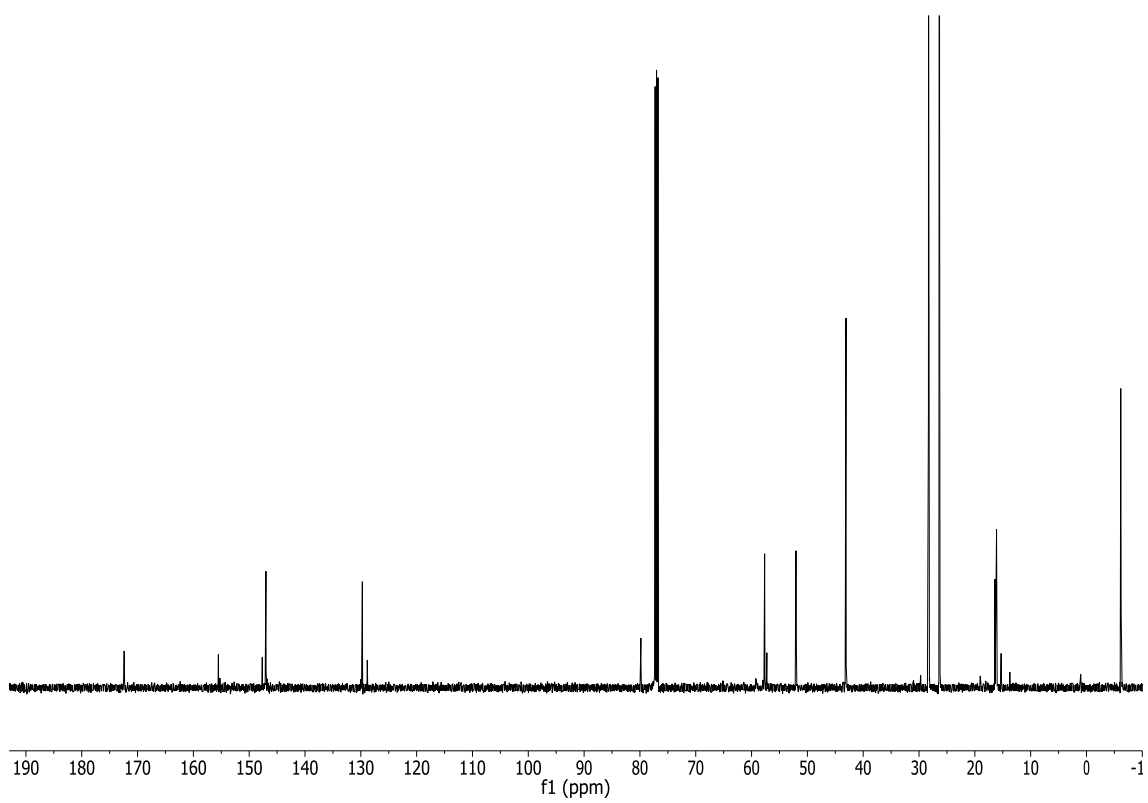
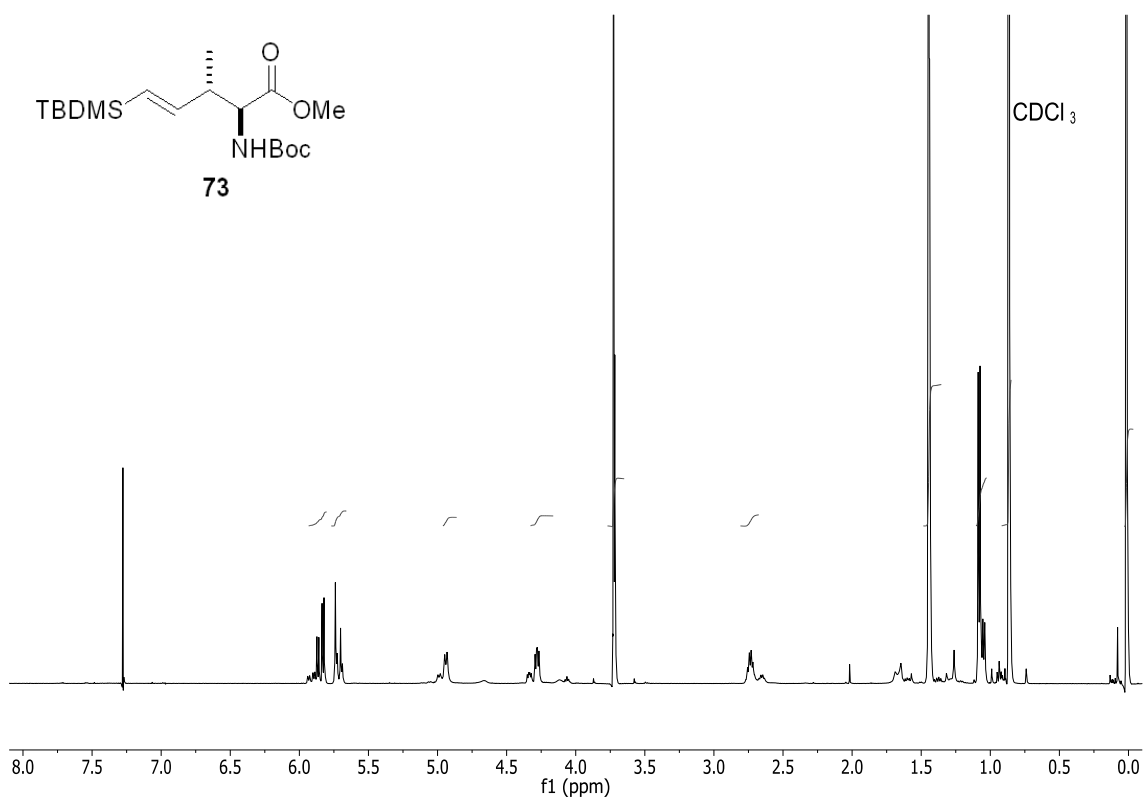


(2*S*, 3*R*, *E*)-2-((*Terc*-butoxicarbonilamino)-5-(*terc*-butildimetilsilil)-3-metilpent-4-enoato de metilo (73)



RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 5.85 (1H, dd, 7.1 y 18.8 Hz, H4); 5.72 (1H, d, 18.8 Hz, H5); 4.94 (1H, d, 8.6 Hz, NH); 4.28 (1H, dd, 5.4 y 8.6 Hz, H2); 3.72 (3H, s, OCH3); 2.73 (1H, m, H3); 1.44 (9H, s, COOC(CH₃)₃); 1.08 (3H, d, 6.9 Hz, CH₃); 0.86 (9H, s, SiC(CH₃)₃); 0.01 (6H, s, Si(CH₃)₂).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 172.4 (C1); 155.5 (NHCOOC(CH₃)₃); 147.0 (C4); 129.7 (C5); 79.8 (COOC(CH₃)₃); 57.7 (C2); 52.0 (OCH3); 43.2 (C3); 28.3 (COOC(CH₃)₃); 26.4 (SiC(CH₃)₃); 16.4 (CH₃); -6.1 (Si(CH₃)₂).

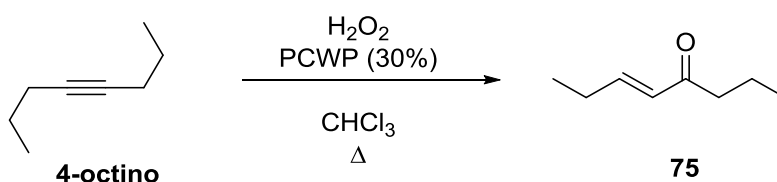


PCWP⁹⁸

A una disolución de cloruro de hexadecilpiridinio hexahidratado (34 mg, 0.095 mmol), en 6 mL de peróxido de hidrógeno al 35%, se añadió otra disolución de ácido fosfotúngstico, 44-hidratado (200 mg, 0.030 mmol) en 2 mL de peróxido de hidrógeno al 35%. Se agitó 4h a 40 °C y se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche.

Transcurrido ese tiempo, apareció un precipitado blanco. Se decantó el sobrenadante y el precipitado se lavó varias veces con agua. Se secó a vacío y se obtuvo PCWP como un sólido blanco (656 mg).

(*E*)-oct-5-en-4-ona (**75**)⁹⁷



El reactivo comercial 4-octino (2.186 g, 19.8 mmol) se hizo reaccionar con peróxido de hidrógeno al 35% (10 ml, 119 mmol) en presencia de PCWP (656 mg, 30% en peso con respecto al producto de partida) y cloroformo (30 mL). Se calentó a reflujo (40 °C) con agitación durante 24 horas.

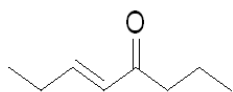
Transcurrido ese tiempo se dejó enfriar y se separó el catalizador por filtración. Se trató el filtrado con una disolución de bisulfito sódico al 10 % y con una disolución de NaOH al 10%. Se extrajo con CHCl₃. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se eliminó el disolvente en el rotavapor. Se obtuvo un aceite blanquecino que se purificó por cromatografía en columna (hexano 100% —hexano/AcOEt 95:5), para dar (*E*)-oct-5-en-4-ona (**75**) como un aceite amarillo (156 mg, 0.1%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 6.87 (1H, dt, 6.0 y 15.9 Hz, H₆), 6.10 (dt, 1.5 y 15.9 Hz, H₅), 2.51 (2H, t, 7.2 Hz, H₃); 2.25 (2H, m, H₆), 1.64 (2H, m, H₂), 1.08 (3H, t, 7.2 Hz, H₇), 0.90 (3H, t, 7.2 Hz, H₁).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 200.9 (C₄); 148.5 (C₅); 129.5 (C₆); 41.9 (C₃); 25.5 (C₇); 17.7 (C₂); 13.8 (C₈); 12.2 (C₁).

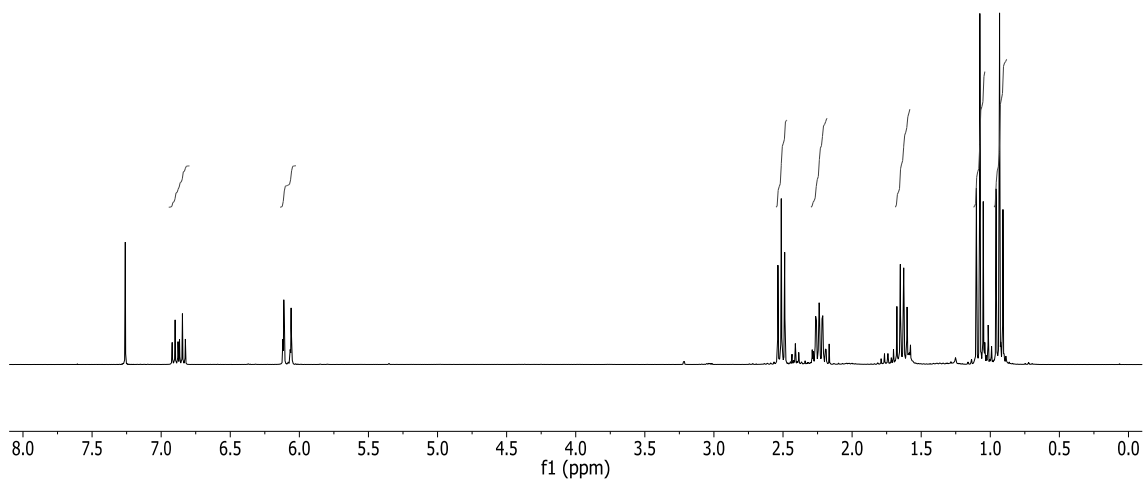
(+)-LR-EIMS *m/z*: 126.0 [M]

(+)-HR-EIMS: calculada para C₈H₁₄O: 126.1045; encontrada: 126.1043.

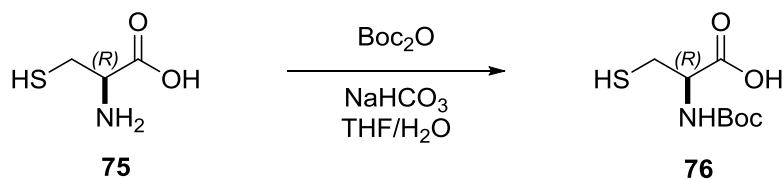


75

CDCl₃



Ácido (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-mercaptopropanoico ó Boc-L-cisteína (76)⁹⁹

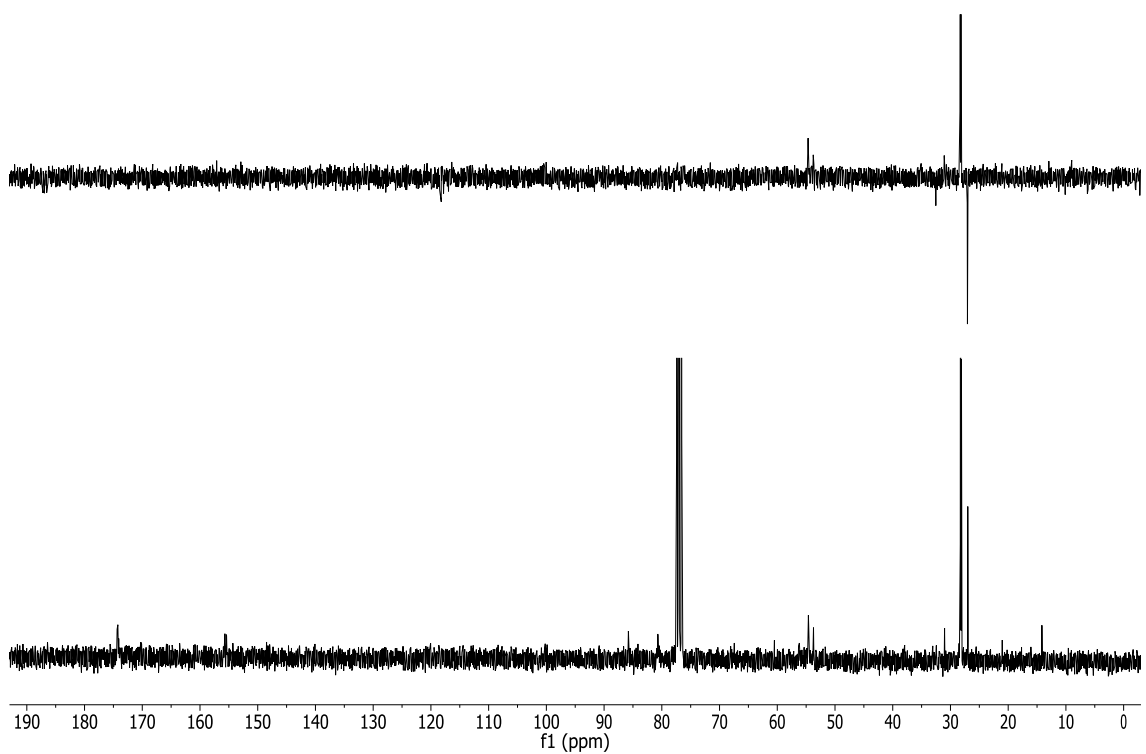
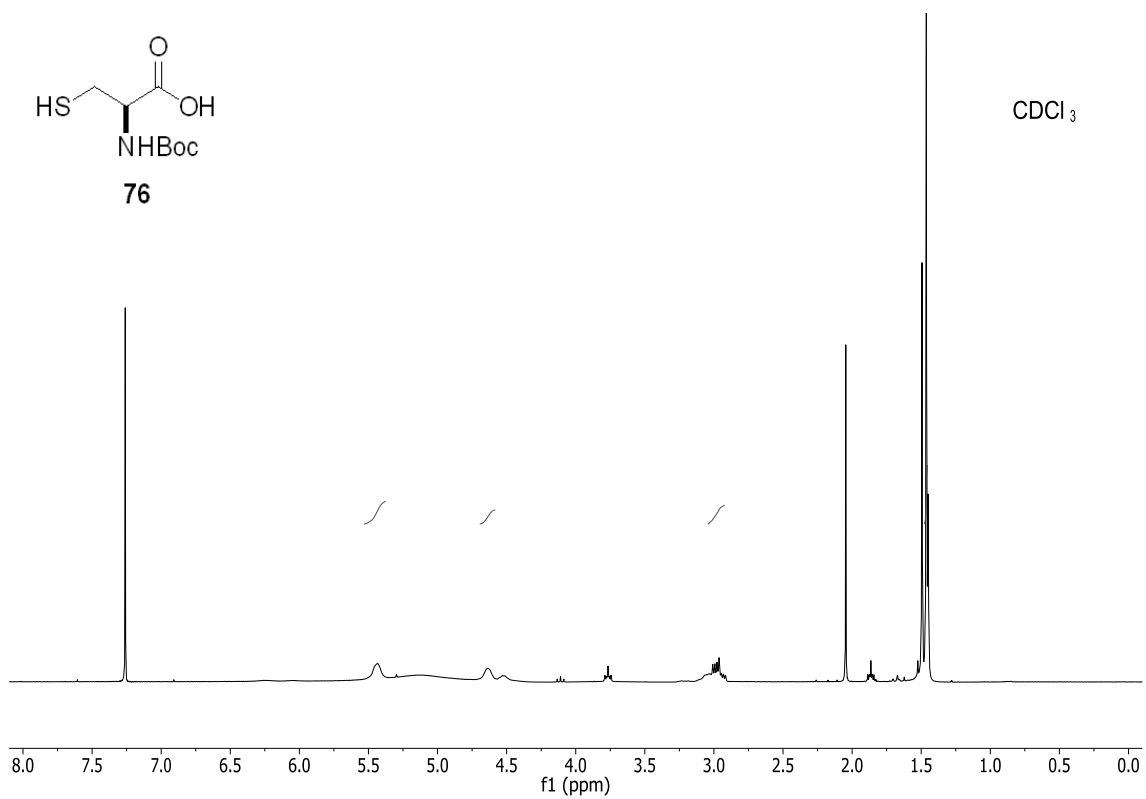


Una mezcla de L-cisteína (1 g, 8.25 mmol), dicarbonato de *tert*-butilo (1.8 g, 8.25 mmol) y NaHCO₃ (1.73 g, 20.7 mmol) en THF (7 mL) y agua (18 mL) se agitó a temperatura ambiente 5 horas.

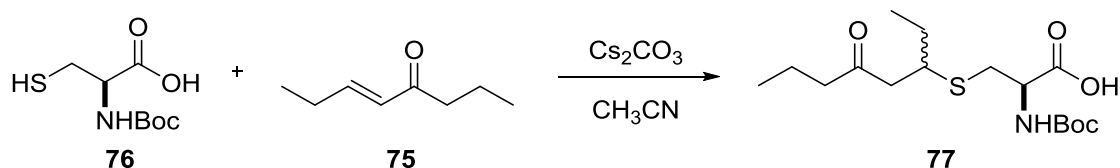
Transcurrido ese tiempo, se añadió hielo y agua, y se ajustó el pH de la disolución a 2.9 con HCl concentrado. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó con MgSO₄ y se eliminó el disolvente en el rotavapor. Se obtuvo Boc-L-cisteína (**47**) (1.537 g, 84%) como un líquido blanco viscoso.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 5.49 (1H, m, NH); 4.55 (1H, m, H2), 2.90 (2H, m, H3); 1.46 (9H, s, C(CH₃)₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 174.3 (C1); 155.7 (NHCOOC(CH₃)₃); 77.2 (C(CH₃)); 54.6 (C2); 28.2 (C(CH₃)₃); 26.9 (C3).



Ácido (2*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((5-oxooctan-3-il)tio)propanoico (77**)**



Un disolución de L-Boc-cisteína (**76**) (286 mg, 1.295 mmol), carbonato de cesio (140 mg, 0.431 mmol), y (*E*)-oct-5-en-4-ona (**75**) (109 mg, 0.863 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas.

Transcurrido ese tiempo, se eliminó el disolvente en el rotavapor y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 5%), para dar ácido (2*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-3-((5-oxooctan-3-il)tio)propanoico (**77**) como un aceite amarillo (187 mg, 62 %).

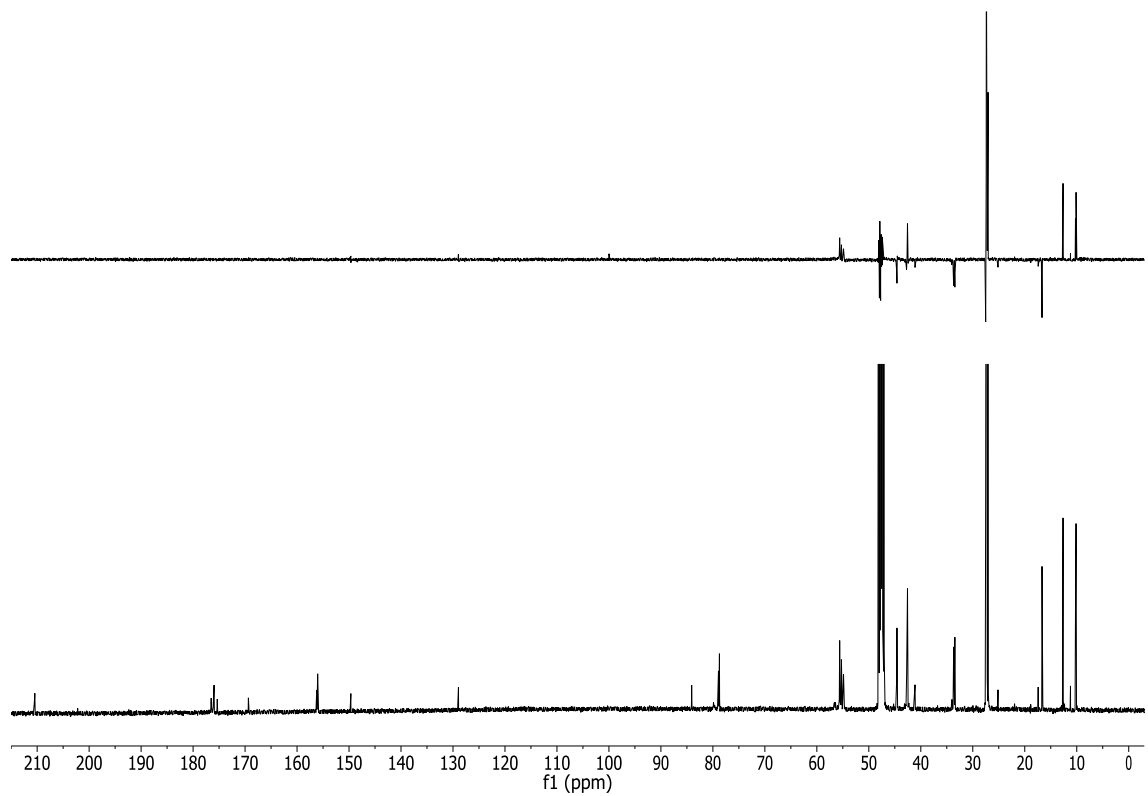
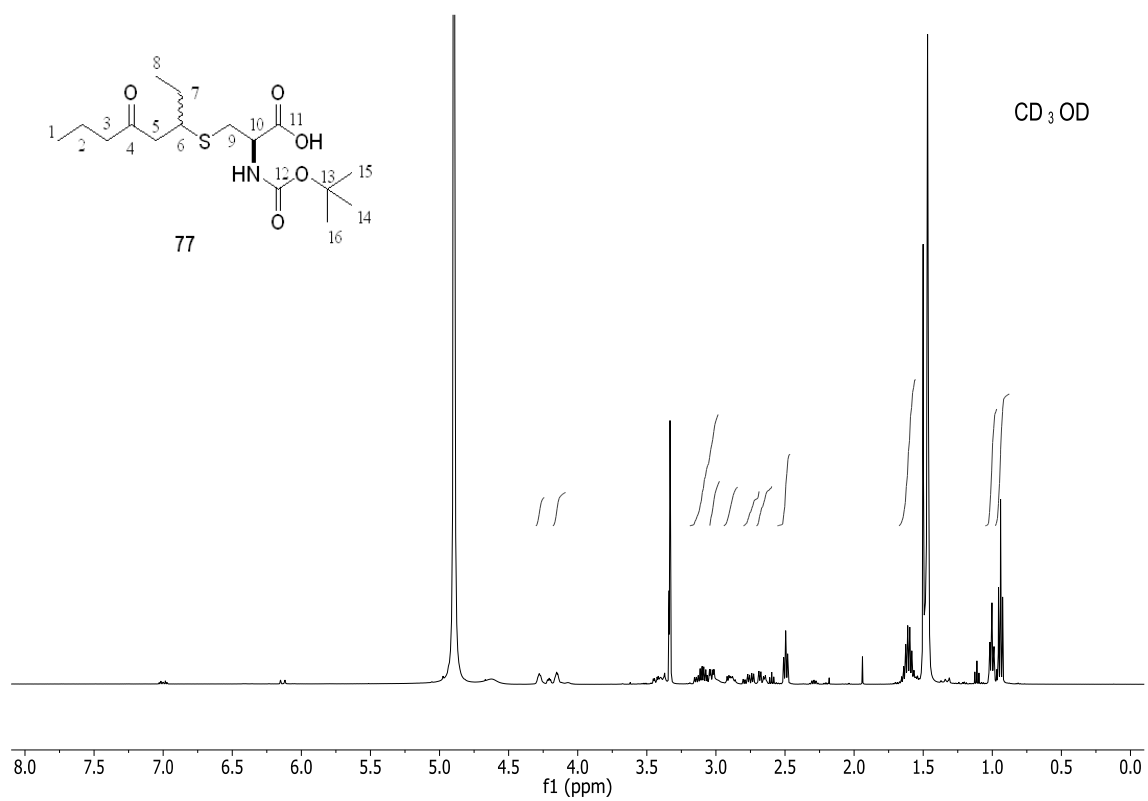
(Nota: La numeración de **77** para los datos de RMN es en comparación con el compuesto natural, no se corresponde con la IUPAC)

RMN-¹H (500 MHz, MeOD, δ_H ppm): 4.27 (1H, m, H10), 4.15 (1H, m, H10'), 3.11 (1H, m, H6), 3.07 (1H, m, H6'), 3.02-2.89 (2H, m, H9), 2.74-2.65 (2H, m, H5), 2.49 (2H, m, H3), 1.64-1.56 (4H, m, H2 y H7), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.00 (3H, t, H8), 0.94 (3H, t, H1).

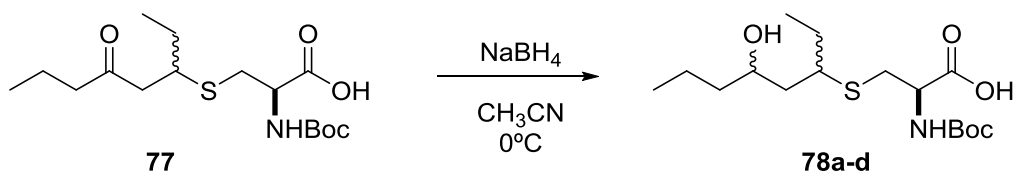
RMN-¹³C (125 MHz, MeOD, δ_C ppm): 210.5-210.4 (C4), 176.0-175.9 (COOH), 156.2-156.0 (C12), 78.9-78.7 (C13), 55.6-55.4-55.2-54.8. (C10), 47.4 (C5), 44.6-44.5 (C3), 42.7-42.5 (C6), 33.6-33.4 (C9), 27.4-27.0 (C14), 16.6 (C2), 16.6 (C7), 16.6 (C1), 16.2-16.1 (C8).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 370.17 [M+Na]⁺

(+)-HR-ESIMS: calculada para C₁₆H₂₉NO₅NaS:370.1658; encontrada: 370.1654.



Ácido (2*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((5-hidroxiocetan-3-il)tio)propanoico (78a-d)



Al ácido (2*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-3-((5-oxocetan-3-il)tio)propanoico (**77**) (157 mg, 0.538 mmol) en acetonitrilo (10 mL) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (51 mg, 1.346 mmol).

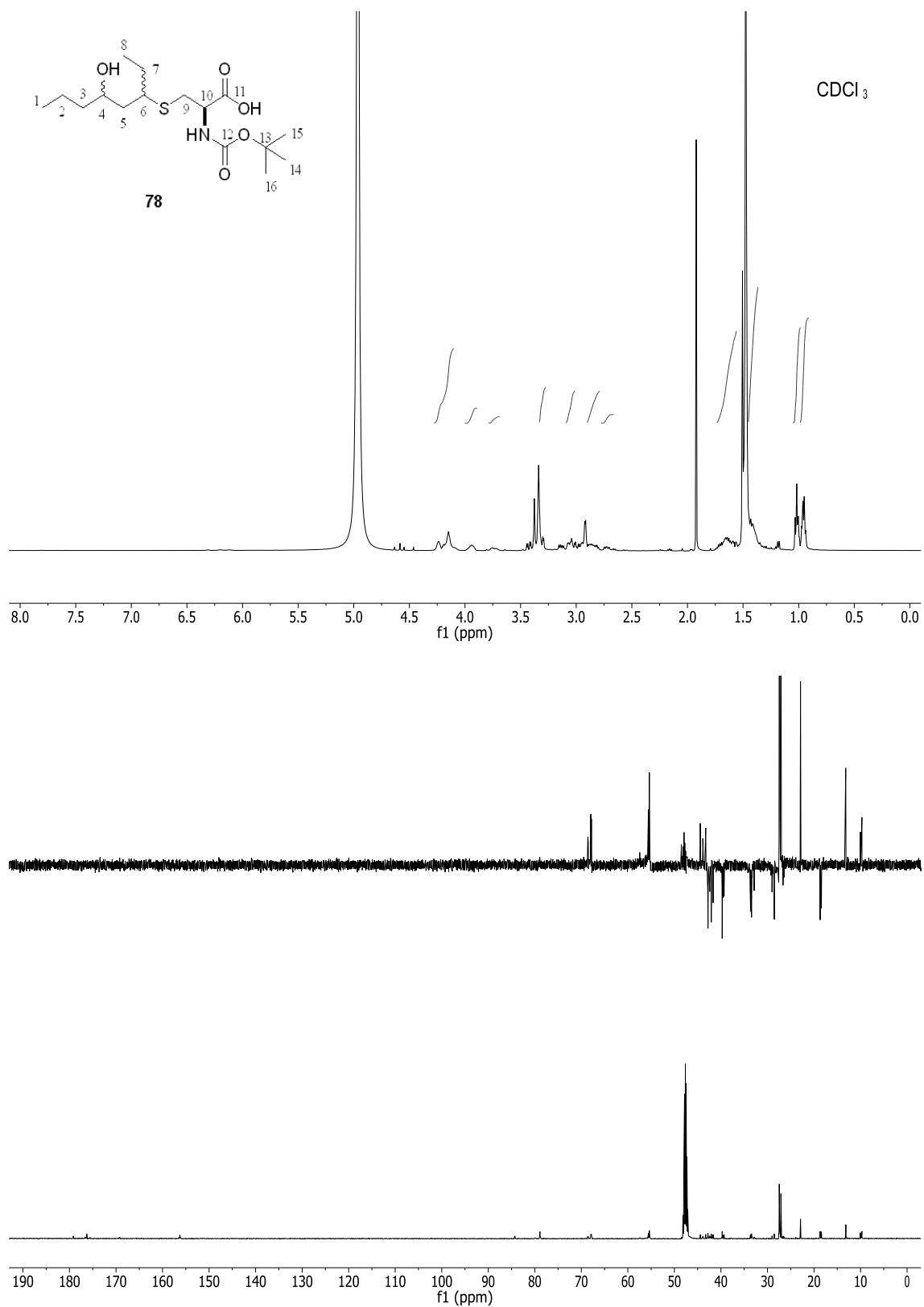
Tras 18 horas, se eliminó el disolvente en el rotavapor y se añadió una mezcla H₂O/MeOH 10:90 y hexano. La fase acuosa se concentró a vacío para dar la mezcla de cuatro diastereoisómeros del ácido (2*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-3-((5-hidroxiocetan-3-il)tio)propanoico (**78a-d**) como un sólido blanco (312 mg, >100%). Aunque no se consiguió separar los cuatro diastereoisómeros, se purificó el producto final por HPLC en fase reversa (columna Atlantis, fase móvil CH₃CN/agua con un 0.1% de ácido fórmico)

(Nota: La numeración de **78** para los datos de RMN es en comparación con el compuesto natural, no se corresponde con la IUPAC).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_H ppm): 4.23-4.14 (1H, m, H10), 3.94-3.76 (1H, m, H4), 3.42-2.98 (2H, m, H5), 2.88-2.82 (2H, m, H6), 2.74-2.68 (2H, m, H9), 1.64 (2H, m, H7), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.43 (2H, m, H2), 1.39 (2H, m, H3), 1.01 (3H, t, H8), 0.95 (3H, t, H1)

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_C ppm): 177.9-177.8-177.7-177.6 (C11), 170.9-170.5 (C12), 85.5-80.1 (C13), 69.9-69.8-69.3-69.1 (C4), 56.9-56.7 (C10), 45.8-45.2-45.1-44.6 (C6), 44.1-43.7-43.4-43.1 (C5), 41.0-41.0-40.9-40.6 (C3), 34.9-34.8-34.7-34.2 (C9), 30.3-29.8 (C7), 28.8-28.5 (C14), 20.0-20.0-19.8-19.7 (C2), 14.5-14.5-14.5-14.5 (C8), 11.4-11.1-11.1-11.0 (C1).

(+)-LR-ESIMS *m/z*: 394.16 [M-H+2Na]⁺



RECOPILACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Rychnovsky, S.D.; Griegsgraber, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2623-2624. (b) Rychnovsky, S.D.; Rogers, B.N.; Richardson, T.I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17. (c) Molinski, T.F.; Morinaka, B.I. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9307-9343.
- [2]. (a) Seco, J.M.; Quiñoá, M.; Riguera, R. *Chem Rev.* **2004**, *104*, 17-117. (b) Feliciano, A.S.; Pérez, A.L.; Del Olmo, E.; Martínez, J.C. Pérez, C.; Jiménez, C.; Ravelo, A.G. (eds). "Manual de determinación estructural de compuestos naturales". 2ª ed, Bogotá, **2008**, p. 275-305.
- [3]. Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
- [4]. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1296-1298.
- [5]. (a) Stahl, M.; Schopfer, U.; Frenking, G.; Hoffmann, R.W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8083-8088. (b) Schmidt, Y.; Lehr, K.; Colas, L.; Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7071-7081. (c) Yoshimura, A.; Kishimoto, S.; Nishimura, S.; Otsuka, S.; Sakai, Y.; Hattori, A.; Kakeya, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6858-6867.
- [6]. Lee, J.; Kobayashi, Y.; Tezuka, K.; Kishi, Y. *Org Lett.* **1999**, *1*, 2181-2184.
- [7]. (a) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11-15. (b) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1961**, *12*, 1793-1798. (c) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871.
- [8]. Haasnot, C.A.G.; De Leeuw, F.A.A.M.; Altona, C. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2738-2792.
- [9]. Thomas, W.A. *Prog. NMR Spectrosc.* **1997**, *30*, 183-207.
- [10]. (a) San-Fabián, J.; Guilleme, J.; Díez, E.; Lazzaretti, P.; Malagoli, M.; Zanasi, A.L. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *206*, 253-259. (b) San-Fabián, J.; Guilleme, J.; Díez, E.; Lazzaretti, P.; Malagoli, M.; Zanasi, R.; Esteban, A. L.; Mora, F. *Mol. Phys.* **1994**, *82*, 913-928.
- [11]. Provasi, P.F.; Aucar, G.A.; Sauer, S.P.A. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 6201-6208.
- [12]. Altona, C.; Ippel, J. H.; Westra Hoekzema, A.J.A.; Erkelens, C.; Groesbeek, M.; Donders, L.A. *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 564-576.
- [13]. Giménez Martínez, J.J.; Expósito López, J.M. "RMN para químicos orgánicos". Universidad de Almería, Servicio de publicaciones e Instituto de Estudios Almerienses. Almería, **1998**, p.160-161.
- [14]. (a) Wasylshen, R.; Schaefer, T. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2710-2712. (b) Wasylshen, R.; Schaefer, T. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 961-973.
- [15]. Van Beuzekom, A.A.; Leew, F.A.A.M.; Altona, C. *Magn. Reson. Chem.* **1990**, *28*, 68-74.
- [16]. Spoormaker, T.; de Bie, M.J.A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1979**, *98*, 380-388.
- [17]. (a) Wasylshen, R. E.; Chum, K.; Bukata, J. *Org. Magn. Reson.* **1977**, *9*, 473-476. (b) Spoormaker, T.; de Bie, M.J.A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1978**, *97*, 85-87. (c) Spoormaker, T.; de Bie, M.J.A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1978**, *97*, 135-144.
- [18]. Tesis doctoral "Aplicación de las contantes de acoplamiento a la determinación de la configuración relativa de sistemas acíclicos 1,3 nitrogenados. Estructura y síntesis de Dysitiazolamida". Ana Ardá Freire, Universidad de A Coruña, **2006**.
- [19]. Barfield, M.; Marshall, J.L.; Canada, E.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7-12.
- [20]. Crews, P.; Rodríguez, J.; Jaspars, M. "Organic Structure Analysis", 2ª ed, Oxford University Press, New York, **2010**, p. 181-235.
- [21]. Espinosa, J.F.; Parella, T. *Prog. Nuc. Magn. Spectrosc.* **2013**, *73*, 17-55.
- [22]. (a) Kurz, M.; Schmieder, P.; Kessler, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1329-1331. (b) Schmieder, P.; Kurz, M.; Kesler, H. *J. Biomolec. NMR.* **1991**, *1*, 403-420. (c) Wollborn, U.; Leibfritz, D. *J. Magn. Reson.* **1992**, *98*, 142-146.
- [23]. Claridge, T.D.W. "High-resolution NMR techniques in Organic Chemistry", Pergamon, Oxford, **1999**, p.178-201.
- [24]. Oikawa, M.; Adachi, S.; Kusumoto, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 661-664.
- [25]. (a) Kozminski, W.; Nanz, D. *J. Magn. Reson.* **1997**, *124*, 383-392. (b) Kozminski, W.; Nanz, D. *J. Magn. Reson.* **2000**, *142*, 294-299. (c) Sauri, J.; Espinosa, J.F.; Parella, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3919-3922.
- [26]. Meissner, A.; Sorensen, O.W. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 49-52.
- [27]. (a) Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866-876. (b) Bifulco, G.; Dambruoso, P.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3744-3779.

- [28]. (a) Foreman, J.B.; Frisch, A.E. "Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods". 2^a ed, Gaussian Inc., Pittsburgh, **1996**. (b) Lewars, E.G. *Computational Chemistry*. Springer Science Bussines Media B.V. **2011**.
- [29]. (a) Fattorusso, E.; Gerwick, W.H.; Tagliatalata-Scafati, O.(eds). "Handbook of Marine Natural Products". SpringerScience Business Media, **2012**. (b) Willoughby, P.H.; Jansma, M.J.; Hoye, T.T. *Nature protocols*, **2014**, 9, 643-660.
- [30]. Lodewyk, M.W.; Siebert, M.R. Tantillo, D.J. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1839-1862.
- [31]. (a) Wiberg, K.B. *J. Comp. Chem.* **1999**, 20, 1299-1303. (b) Cimino, P.; Gomez-Paloma, L.; Duca, D.; Ricio, R; Bifulco, G. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42, S26-S33.
- [32]. (a) Rodriguez, J.; Nieto, R.M.; Jimenez, C.; Blanco, M.; Valeriote, F.A.; Crews, P. *Org. Lett.* **2014**, 16, 464-467. (b) Marell, D, J.; Edmond, S. J.; Kulshrestha, A.; Hoye, T. R. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 752-758.
- [33]. (a) Cimino, P.; Bifulco, G.; Evidente, A.; Abouzeid, M.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Org Lett.* **2002**, 4, 2779-2782. (b) Riccio, R.; Bifulco, G.; Bassarello, C.; Cimino, P.; Gomez-Paloma, L. *Pure. Appl. Chem.* **2003**, 75, 295-308. (c) Bifulco, G.; Bassarello, C.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1025-1028.
- [34]. Podlaseck, C. A.; Wu, J.; Stripe, W. A.; Bondo, P. B.; Serianni, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8635-8644.
- [35]. Nilewski, C.; Geisser, R. W.; Ebert, M.O.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15866-15876.
- [36]. (a) Podlaseck, C.A.; Stripe, A.; Carmichael, I.; Shang, B.B.; Serianni, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1413-14425. (b) Bandyopadhyay, T.; Wu, J.; Stripe, W.A.; Carmichael, I.; Serianni, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1737-1744.
- [37]. ChemBioDraw ultra. Versión 12.0.2.1076. © Cambrigde Soft 1986-2010.
- [38]. Gaussian 09. Revision A.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009. GaussView 5.0.8.
- [39]. Richter, W.E.; Pontes, R.M.; Abiko, L.A.; Gauza, G.F.; Basso, E.A. *Comp. Theor. Chem.* **2012**, 1001, 7-14.
- [40]. Stenutz, R.; Carmichael, I.; Widmalm, G.; Serianni, A. S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 949-958.
- [41]. Bally, T.; Rablen, P.R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4818-4830.
- [42]. OriginPro 9.0.0. © 2001-2013. OriginLab Corporation
- [43]. (a) Hu, X.; Carmichael, I.; Serianni, A.S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4899-4910. (b) Palermo, G.; Riccio, R.; Bifulco, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1982-1991.
- [44]. Jiménez Osés, G.; Corzana, F.; Busto, J.H.; Pérez-Fernández, M.; Peregrina, J.M.; Avenoza, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1869-1877.
- [45]. Emmerson, D.P.G.; Villard, R.; Mugnaini, C.; Batsanov, A.; Howard, J.A.K.; Hems, W.P.; Tooze, R.P.; Davis, B.G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3826-3838.
- [46]. Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156.
- [47]. Weng, S-S; Lin, Y-D; Chen, C-T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5633-5636.
- [48]. Hsieh, S-Y; Jan, M-D; Patkar, L.N.; Chen, C-T.; Lin, C-C. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 49-57.
- [49]. Kulkarni, S.S.; Liu, Y.; Hung, S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2808-2811.
- [50]. Guthrie, R.D.; Murphy, D. *J. Chem. Soc.* **1963**, 5288-5294.
- [51]. Guthrie, R.D.; Murphy, D. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6956-6960.
- [52]. Agrawal, P.K. *Phytochemistry*, **1992**, 31, 3307-3330.
- [53]. Programa MestreNova versión 10.0.1-14719 © 2015 MestreLab Research S.L.
- [54]. Zhu, Y.; Pan, Q.; Thibaudeau, S.Z.; Zhao, S.; Carmichael, I.; Serianni, A.S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 466-479.
- [55]. Tafazzoli, M.; Ghiasi, M. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2086-2096.
- [56]. Maestro. Version 9.8. Schrödinger, New York, NY, 2014.

- [57]. Bock, K.; Pedersen, K. *Acta Chem. Scand.* **1977**, *31*, 354-358.
- [58]. Schwarcz, J.A.; Cyr, N.; Perlin, A.S. *Can. J. Chem.* **1975**, 1872-1875.
- [59]. Newman, M.S. *J. Chem. Educ.* **1955**, *32*, 344-347.
- [60]. Algunos ejemplos: (a) Andersson, T.; Nakanishi, K.; Carter, G. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 919-922. (b) Ikeda, H.; Matsumori, N.; Ono, M.; Suzuki, A.; Isogai, A.; Nagasawa, H.; Sakuda, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 438-444. (c) Kawahara, T.; Kumaki, Y.; Kamada, T.; Ishii, T.; Okino, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6016-6024. (d) Nozawa, K.; Tsuda, M.; Tanaka, N.; Kubota, Y.; Fukushi, E.; Kawabata, J.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 783-787.
- [61]. Ardá, A.; Nieto, M.I.; Blanco, M.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7227-7232.
- [62]. Paquette, L.A.; Mitzel, T.M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8799-8804.
- [63]. Martin, S.F.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6129-6133.
- [64]. Marshall, J.A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 581-586.
- [65]. Kumar, I.; Rod, C.V. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, *17*, 763-766.
- [66]. Murata, K.; Toba, T.; Nakanishi, K.; Takahashi, B.; Yamamura, T.; Miyake, S.; Annoura, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2398-2401.
- [67]. Morita, N.; Fukui, K.; Irikuchi, J.; Sato, Y.; Takano, I.O.; Okamoto, I.; Ishibashi, H.; Tamura, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7164-7174.
- [68]. Adachi, S.I.; Yamamori, T.; Hiramasa, Y. JP 1977- 50939.
- [69]. Ardá, A.; Soengas, R.G.; Nieto, M.I.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2175-2178.
- [70]. Ardá, A.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3645-3651.
- [71]. Ardá, A.; Rodríguez, J.; Nieto, R.M.; Basarello, C.; Gomez-Paloma, L.; Bifulco, G.; Jiménez, C. *Tetrahedron*. **2005**, 10093-10098.
- [72]. Kurokawa, M.; Shindo, T.; Suzuki, M.; Nakajima, N.; Ishihara, K.; Sugai, T. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, *14*, 1323-1333.
- [73]. Valls, N.; Borregán, M.; Bonjoch, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3701-3705.
- [74]. Wilson, I.; Jackson, R.F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **2002**, 2845-2850.
- [75]. Wagner, E.; Becan, L.; Nowakowska, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 265-272.
- [76]. Hulme, A.N.; Montgomery, C.H.; Henderson, C.K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **2000**, 1837-1845.
- [77]. Laib, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1709-1713.
- [78]. Hoffman, R.V.; Tao, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2292-2297.
- [79]. Alías, M.; López, M.P.; Cavitiela, C. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 885-891.
- [80]. Sakaguchi, K.; Fujita, M.; Suzuki, H.; Higashino, M.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6589-6592.
- [81]. Kamimura, A.; Kaneno, Y.; Ohta, A.; Matsuura, K.; Fujimoto, Y.; Kakehi, A.; Kanemasa, S. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9613-9620.
- [82]. Sakaguchi, K.; Suzuki, H.; Ohfuné, Y. *Chirality*, **2001**, *13*, 357-365.
- [83]. (a) Kazmaier, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 998-999. (b) Morimoto, Y.; Takaishi, M.; Kinoshita, T.; Sakaguchi, K.; Shibata, K. *Chem. Commun.* **2002**, 42-43.
- [84]. (a) Lee, C. W.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1997**, *107*, 8554-8560.
- [85]. (a) Yatsimirskii, K.B. *Theor. Exp. Chem.* **1995**, *31*, 153-157. (b) Kaupp, M.; Malkina, O.L.; Malkin, V. G. Pyykkö, P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 118-126.
- [86]. (a) Yurieva, A.G.; Poleshchuk, O.Kh.; Filimonov, V.D. *J. Struct. Chem.* **2008**, *49*, 548-552. (b) Radula-Yanik, K.; Kupka, T.; Ejsmont, Z.D.; Sauer, S.P.A. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 630-635.
- [87]. Breton, R.C.; Reynolds, W.F. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 501-524.
- [88]. Tesis doctoral "Nuevos compuestos naturales de origen marino farmacológicamente activos". Rosa María Nieto, Universidad de A Coruña, **2013**.
- [89]. Blunt, J.W.; Copp, B.R.; Keyzers, R.A.; Munro, M.H.G.; Prinsep, M.R. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 160-258.
- [90]. (a) Pettit, G.R.; Inoue, M.; Kamano, Y.; Herald, D.L.; Arm, C.; Dufresne, C.; Christie, N.D.; Schmidt, J. M.; Doubek, D.L.; Krupa, T.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2006-2007. (b) Moser, B.R. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 487-491.
- [91]. (a) Lalonde, S.V.; Dafoe, L.T.; Pemberton, S.G.; Gingras, M.K.; Konhauser, K. O. *Chem. Geology* **2010**, *271*, 44-51. (b) Lincoln, D.E.; Fielman, K.T.; Marinelli, R.L.; Woodin, S.A. *Biochem. Syst. Ecology* **2005**, *33*, 559-570. (c) Garlick, R.L.; Terwilliger, R.C. *Comp. Biochem. Physiol. B* **1974**, *47*, 543-553. (d) Goerke, H.; Emrich, R.; Weber, K.; Duchene, J. *Comp. Biochem. Physiol. B* **1991**, *99*, 203-209.
- [92]. PC Model Version 9.3. Serena Software Co., USA.

- [93]. (a) Perdew, J.P.; Chevary, J.A.; Vosko, S.H.; Jackson, K.A.; Pederson, M.R.; Singh, D.J.; Fiolhais, C. *Phys. Rev. B* **1992**, *46*, 6671-6687. (b) Perdew, J.P.; Chevary, J.A.; Vosko, S.H.; Jackson, K.A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C. *Phys. Rev. B* **1993**, *48*, 4978-4979.
- [94]. Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 664-675.
- [95]. Barone, G.; Gomez-Paloma, L.; Duca, D.; Silvestri, A.; Riccio, R.; Bifulco, G. *Chem. Eur.* **2002**, *8*, 3233-3239.
- [96]. Smith, S.G.; Goodman, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946-12959.
Aplicación web: <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4>.
- [97]. Ishii, Y.; Sakata, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5545-5547.
- [98]. Ishii, Y.; Yamawaki, K.; Ura, T.; Yamada, H.; Yoshida, T.; Ogawa M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3587-3593.
- [99]. Yanagisawa, H.; Ishihara, S.; Ando, A.; Kanazaki, T.; Miyamoto, S.; Koike, H.; Iijima, Y.; Oizumi, K.; Matsushita, Y.; Hata, T. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1984-1991.
- [100]. Starkenmann, C.; Niclass, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 3358-3365.
- [101]. Sinisi, A.; Calcinai, B.; Cerrano, C.; Dien, H. A.; Zampella, A.; D'Amore, C.; Renga, B.; Fiorucci, S.; Taglialatela-Scafati, O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1643-1651.
- [102]. Kashman, Y.; Carmely, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 511-514.
- [103]. Kobayashi, J.; Kondo, K.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Mikami, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6680-6682.
- [104]. Umeyama, A.; Shoji, N.; Enoki, M.; Arihara, S. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 296-298.
- [105]. Schmidt, E.W.; Faulkner, D.J. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3043-3056.
- [106]. Bonnington, L.S.; Tanaka, J.; Higa, T.; Kimura, J.; Yoshimura, Y.; Nakao, Y.; Yoshida, W.Y.; Scheuer, P.J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7765-7767.
- [107]. Ichiba, T.; Nakao, Y.; Scheuer, P.J.; Sata, N.U.; Kelly-Borges, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3977-3980.
- [108]. Searle, P.A.; Molinski, T.F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4296-4298.
- [109]. Kobayashi, J.; Kanda, F.; Ishibashi, M.; Shigemori, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4574-4576.
- [110]. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. "Purification of Laboratory Chemicals". Ed. Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- [111]. (a) Harwood, L.M.; Moody, C.J.; Percy, J.M. "Experimental Organic Chemistry", Ed. Blackwell Science, Oxford: **1999**. (b) Martínez Grau, M.A.; Csáky, A.G. "Técnicas experimentales en Química Orgánica". Ed. Síntesis, Madrid, **2001**, p. 168-187.
- [112]. Still, W.C.; Hahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [113]. Gottlieb H.E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

